

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 16, № 2 (92) Март-Апрель 2021 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. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, акад. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

Редакционный совет

Акад. РАН, проф. Р.С.Акчурин (Москва); чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); проф. И.Ф.Ахтямов (Казань); проф. В.В.Базарный (Екатеринбург); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); проф. Р.Г.Валинуров (Уфа); проф. В.В.Викторов (Уфа); проф. Р.С.Гараев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); акад. РАН, проф. М.И.Давыдов (Москва); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф. В.Зельман (США); проф. И.Э.Июшин (Москва); проф. Э.А.Казачкова (Челябинск); проф. А.В.Капишиников (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.Логугова (Москва); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. А.Май (Германия); проф. Б.Ш.Минасов (Уфа); 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); 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: 30.04.2021
Формат 60×84¹/₈
Условных печатных листов – 10,35
Заказ № 29
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 16, Number 2 (92), March-April, 2021

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.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. Sh.Kh.Gantsev, academician 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.Kotel'nikov, 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. B.Sh.Minasov (Ufa); 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. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tutel'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.Chereshnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

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

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

Editorial Office:

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

Scientific Editor	Assoc. Prof. A.N. Ishmukhametova
Technical Editor	I.M. Nasibullin, Candidate of Medical Sciences
Art Editor	N.I. Rovneyko
Russian editing	N.A. Bragina
English editing	O.A. Mayorova, Candidate of Philological Sciences

http://mvb-bsmu.ru/

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2021

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

- К.М. Манахов, Л.И. Багаутдинова, О.В. Малинин,
М.В. Дударев, Д.С. Сарксян, В.Г. Иванов,
Д.В. Вахрушева, Д.С. Ефремова, А.Д. Абасова
ДИНАМИКА СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА ПРЕДШЕСТВЕННИКА МОЗГОВОГО НАТРИУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ 5
- К.М. Manakhov, L.I. Bagautdinova, O.V. Malinin,
M.V. Dudarev, D.S. Sarkhsyan, V.G. Ivanov,
D.V. Vakhrusheva, D.S. Efremova, A.D. Abasova
DYNAMICS OF N-TERMINAL FRAGMENT OF THE BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE PRECURSOR SERUM CONCENTRATION IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME
- А.И. Тарасенко, И.Р. Кабиров, А.В. Алексеев, В.З. Галимзянов,
Л.И. Калимуллина, В.В. Викторов, Ю.В. Олефир, И.М. Насибуллин
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 ПРИ ОСТРОМ ПОЧЕЧНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ 11
- А.И. Tarasenko, I.R. Kabirov, A.V. Alekseev, V.Z. Galimzyanov,
L.I. Kalimullina, V.V. Viktorov, Yu.V. Olefir, I.M. Nasibullin
DIAGNOSTIC VALUE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 IN ACUTE RENAL INJURY AND PROGNOSIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AFTER SURGICAL TREATMENT OF BLADDER CANCER
- С.В. Соколов, В.П. Соколов, Г.Р. Байзитова, И.З. Салимгареев,
М.О. Логинов, Д.Р. Мухараров, К.А. Пушкарева, М.А. Нартайлаков
НОВЫЙ СПОСОБ ДЕКОМПРЕССИИ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, ВЫЗВАННОЙ ПРОКСИМАЛЬНЫМ БЛОКОМ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ 16
- S.V. Sokolov, V.P. Sokolov, G.R. Bayazitova, I.Z. Salimgareyev,
M.O. Loginov, D.R. Musharapov, K.A. Pushkareva, M.A. Nartaylakov
A NEW METHOD OF BILE DUCTS DECOMPRESSION IN PATIENTS WITH MECHANICAL JAUNDICE CAUSED BY PROXIMAL BLOCK OF BILE DUCTS
- Л.В. Волевач, А.Ш. Нафикова, Л.В. Габбасова,
Р.Д. Гурьев, Н.А. Демидова, Т.С. Загидуллин
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ И ТЕМП СТАРЕНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ 21
- L.V. Volevach, A.Sh. Nafikova, L.V. Gabbasova,
R.D. Gur'ev, N.A. Demidova, T.S. Zagidullin
BIOLOGICAL AGE AND RATE OF AGING IN CASE OF PATHOLOGY OF BILIARY SYSTEM
- И.Б. Фаткуллина, А.Ю. Лазарева, Ю.Н. Фаткуллина,
Н.А. Стещенко, Л.А. Садькова, С.А. Галева
МЕКОНИАЛЬНО-ОКРАШЕННЫЕ ВОДЫ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ 24
- I.B. Fatkullina, A.Yu. Lazareva, Yu.N. Fatkullina,
N.A. Stetsenko, L.A. Sadykova, S.A. Galeeva
MECONIUM-STAINED LIQUOR: FEATURES OF PREGNANCY AND LABOR AND PERINATAL OUTCOMES
- М.Е. Фарносова, Р.Г. Гамирова
ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ВЕСТА 28
- M.E. Farnosova, R.G. Gamirova
ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CONTROL OF WEST SYNDROME TREATMENT
- М.Е. Фарносова, Р.Г. Гамирова
СИНДРОМ ВЕСТА: НЕКОТОРЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ 33
- M.E. Farnosova, R.G. Gamirova
WEST SYNDROME: SOME PREDICTIVE FACTORS OF THERAPY EFFECTIVENESS
- Т.И. Мустафин, С.В. Шекин, В.С. Шекин
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА 2-ГО ТИПА 37
- T.I. Mustafin, S.V. Shehekin, V.S. Shehekin
MORPHOLOGICAL AND LABORATORY-FUNCTIONAL PARALLELS IN DIAGNOSTICS OF MYOCARDIAL INFARCTION TYPE II
- Л.А. Зюлькина, Н.В. Булкина,
П.В. Иванов, Д.Ю. Аведова, С.С. Камышов
ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ КСЕНОГЕННЫХ ГУБЧАТЫХ КОСТНЫХ БЛОКОВ В АМБУЛАТОРНОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 43
- L.A. Ziulkina, N.V. Bulkina,
P.V. Ivanov, D.Yu. Avedova, S.S. Kamyshov
EXPERIENCE IN USING DOMESTIC XENOGENIC SPONGY BONE BLOCKS IN OUTPATIENT DENTAL PRACTICE

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Л.Ф. Алмакаева, Г.А. Байбурина,
Д.Э. Байбурина, Ф.Х. Камиллов, Д.Ю. Гребнев
РЕФЕРЕНТНАЯ И ОПЕРАТИВНАЯ ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ПАМЯТЬ ПОТОМСТВА КРЫС С МЕРКАЗОЛИЛОВЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ И КОРРЕКЦИЕЙ ГИПОТИРЕОЗА ЙОДСАХАРИДНЫМ КОМПЛЕКСОМ 46
- L.F. Almakaeva, G.A. Bayburina,
D.E. Bayburina, F.Kh. Kamillov, D.Yu. Grebnev
REFERENCE AND OPERATIVE SPATIAL MEMORY OF RATS BROOD WITH MERCAZOLYL HYPOTHYROIDISM AND CORRECTION OF HYPOTHYROIDISM WITH IODINE SACCHARIDE COMPLEX
- А.А. Низамова, Э.Х. Галиакметова, Р.И. Нугуманова, Н.В. Кудашкина
ГЫНОСТЕММА ПЕНТАПХЫЛЛУМ И САРИСА ПАПАУА: ИСТОЧНИКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ 52
- A.A. Nizamova, E.Kh. Galiakhmetova, R.I. Nugumanova, N.V. Kudashkina
GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM AND CARICA PAPAYA: SOURCES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES
- А.А. Федотова, Ю.В. Шикова, В.Х. Бикбулатов
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМБИНАЦИЙ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТЕХНОЛОГИИ РЕКТАЛЬНОЙ СУСПЕНЗИИ С ГРАНУЛАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВУЮ И ФОЛНОВУЮ КИСЛОТЫ 57
- A.A. Fedotova, Yu.V. Shikova, V.Kh. Bikbulatov
A PILOT STUDY OF COMBINATIONS OF EXCIPIENTS IN THE TECHNOLOGY OF RECTAL SUSPENSION WITH GRANULES CONTAINING 5-AMINOSALICYLIC ACID AND FOLIC ACID

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- | | |
|--|---|
| <p>В.В. Масляков, С.Е. Урядов, П.С. Доржиев,
А.Ю. Чуманов, Ф.П. Султонов, А.Р. Акберов, Аля Эддин Гезали
ПРИМЕНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТОРАКОСКОПИИ
ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА РАНЕНИЕ СЕРДЦА</p> | <p>V.V. Maslyakov, S.E. Uryadov, P.S. Dorzhiev,
A.Yu. Chumanov, F.P. Sultonov, A.R. Akberov, Alja Jeddin Gezali
USE OF DIAGNOSTIC THORACOSCOPY FOR SUSPECTED
HEART INJURY</p> <p style="text-align: right;">62</p> |
| <p>А.А. Гумеров, И.А. Комиссаров, Р.Р. Зайнуллин,
Б.Ф. Асфандияров, Р.А. Гумеров, И.И. Галимов,
Д.В. Филиппов, Н.Н. Шарипов, С.В. Габдуллина
ХИМИЧЕСКИЙ ОЖОГ ТОЛСТОЙ И ТОНКОЙ КИШОК
НАШАТЫРНЫМ СПИРТОМ, ОСЛОЖНЕННЫЙ НЕКРОЗОМ
КИШЕЧНИКА У РЕБЕНКА ТРЕХ ЛЕТ</p> | <p>A.A. Gumerov, I.A. Komissarov, R.R. Zainullin,
B.F. Asfandiyarov, R.A. Gumerov, I.I. Galimov,
D.V. Filippov, N.N. Sharipov, S.V. Gabdullina
CHEMICAL BURN OF SMALL AND LARGE INTESTINE
WITH AMMONIA, COMPLICATED WITH INTESTINAL
NECROSIS IN A 3-YEARS-OLD CHILD</p> <p style="text-align: right;">65</p> |
| <p>М.В. Тимербулатов, Е.Е. Гришина, Л.Р. Аитова,
Е.И. Сендерович, Т.М. Зиганшин, Э.Ф. Гимаев, А.А. Мухаммадиев
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСТЛУЧЕВЫХ СТРИКТУР
ТОНКОЙ КИШКИ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР</p> | <p>M.V. Timerbulatov, E.E. Grishina, L.R. Aitova,
E.I. Senderovich, T.M. Ziganshin, E.F. Gimayev, A.A. Mukhammadiev
SURGICAL TREATMENT OF RADIATION-ASSOCIATED
SMALL BOWEL STRICTURES: CASE REPORT</p> <p style="text-align: right;">68</p> |

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- | | |
|---|--|
| <p>Р.М. Файзуллина, В.В. Викторов, Р.Р. Гафурова,
З.А. Шангареева, К.В. Данилко, А.В. Санникова
ГЕНЕТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ:
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ FCER1- И FCER2-РЕЦЕПТОРОВ
ИММУНОГЛОБУЛИНА E</p> | <p>R.M. Fayzullina, V.V. Viktorov, R.R. Gafurova,
Z.A. Shangareeva, K.V. Danilko, A.V. Sannikova
GENETICS OF BRONCHIAL ASTHMA:
POLYMORPHISM OF THE FCER1 AND FCER2 GENES-
IMMUNOGLOBULIN E RECEPTORS</p> <p style="text-align: right;">73</p> |
| <p>И.Х. Яруллина, Г.А. Садыкова
ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
ПРИ БОЛЯХ В ПОЗВОНОЧНИКЕ</p> | <p>I.Kh. Yarullina, G.A. Sadykova
RADIOLOGICAL RESEARCH METHODS
FOR MUSCULOSKELETAL PAIN</p> <p style="text-align: right;">79</p> |

ЮБИЛЕИ

- | | |
|---|--------------------------------------|
| <p>ШАМИЛЬ ХАНАФИЕВИЧ ГАНЦЕВ
(К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</p> | <p style="text-align: right;">84</p> |
| <p>ШАМИЛЬ МАХМУТОВИЧ САФИН
(К 65-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</p> | <p style="text-align: right;">86</p> |
| <p>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ
В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</p> | <p style="text-align: right;">87</p> |

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.61-002.151:612.172;577.112.6
© Коллектив авторов, 2021

К.М. Манахов, Л.И. Багаутдинова, О.В. Малинин, М.В. Дударев,
Д.С. Сарксян, В.Г. Иванов, Д.В. Вахрушева, Д.С. Ефремова, А.Д. Абасова
**ДИНАМИКА СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ
N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА ПРЕДШЕСТВЕННИКА МОЗГОВОГО
НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ
ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**
ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»
Минздрава России, г. Ижевск

Цель. Оценить клиническое значение N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС).

Материал и методы. У 48 больных ГЛПС в олигурическом и полиурическом периодах проведена оценка NTproBNP. Полученные результаты были проанализированы в совокупности с традиционными клинико-лабораторными параметрами и данными эхокардиографического исследования в полиурический период заболевания.

Результаты. Концентрация NTproBNP в олигурический период была выше, чем в полиурический (635,3[246,55;1189,0] пг/мл и 79,6[33,0;183,5] пг/мл соответственно, $p<0,001$). Концентрация NTproBNP у здоровых людей (контрольная группа) составила 20,09[16,72;29,17] пг/мл, что было меньше, чем у больных ГЛПС в олигурический ($p<0,001$) и полиурический ($p<0,001$) периоды. В олигурический период концентрация NTproBNP у больных ГЛПС тяжелой степени тяжести составила 910,0[325,9;1375,0] пг/мл, при средней степени – 248,3[82,2;834,3] пг/мл ($p=0,016$). Концентрация NTproBNP коррелировала с суточным диурезом ($r=-0,411$, $p=0,004$), систолическим ($r=-0,398$, $p=0,005$) и диастолическим ($r=-0,352$, $p=0,014$) артериальным давлением, протеинурией ($r=0,353$, $p=0,014$), креатинином ($r=0,377$, $p=0,008$) и мочевиной ($r=0,353$, $p=0,014$) в олигурическом периоде, с временем замедления раннего диастолического трансмитрального кровотока ($r=-0,421$, $p=0,041$), усреднённой глобальной пиковой продольной систолической деформацией левого желудочка ($r=-0,465$, $p=0,022$), с фракцией выброса левого желудочка по Simpson ($r=-0,552$, $p=0,005$) в полиурический период.

Заключение. Олигурический период ГЛПС характеризуется повышением NTproBNP. В 66,67% случаев развивался ренкардиальный синдром 3-го типа – сочетание острого повреждения почек и острой сердечной недостаточности.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, эхокардиография.

К.М. Manakhov, L.I. Bagautdinova, O.V. Malinin, M.V. Dudarev,
D.S. Sarksyian, V.G. Ivanov, D.V. Vakhruшева, D.S. Efremova, A.D. Abasova
**DYNAMICS OF N-TERMINAL FRAGMENT OF THE BRAIN NATRIURETIC
PEPTIDE PRECURSOR SERUM CONCENTRATION IN PATIENTS
WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME**

Aim. To evaluate clinical significance of the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide precursor (NTproBNP) in hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS).

Material and methods. The serum concentration of NTproBNP was evaluated in 48 patients with HFRS in the oliguric and polyuric period. The results obtained were analyzed in conjunction with traditional clinical and laboratory parameters, and echocardiographic data in the polyuric period of the disease.

Results. The concentration of NTproBNP in the oliguric period was higher than in the polyuric period (635.3 [246.55;1189.0] pg/ml and 79.6[33.0;183.5] pg/ml, respectively, $p<0,001$). The concentration of NTproBNP in healthy people of the control group was 20.09 [16.72;29.17] pg/ml, which was less than in patients with HFRS in the oliguric ($p<0,001$) and polyuric ($p<0,001$) periods. In the oliguric period, the concentration of NTproBNP in patients with severe HFRS was 910.0 [325.9;1375.0] pg/ml, with an average degree- 248.3[82.2;834.3] pg/ml ($p=0,016$). The concentration of NTproBNP correlated with daily diuresis ($r=-0,411$, $p=0,004$), systolic ($r=-0,398$, $p=0,005$) and diastolic ($r=-0,352$, $p=0,014$) blood pressure, proteinuria ($r=0,353$, $p=0,014$), creatinine ($r=0,377$, $p=0,008$) and urea ($r=0,353$, $p=0,014$) in the oliguric period; with the time of deceleration of early diastolic transmitral blood flow ($r=-0,421$, $p=0,041$), the average global peak longitudinal systolic strain of the left ventricle ($r=-0,465$, $p=0,022$), the Simpson left ventricular ejection fraction ($r=-0,552$, $p=0,005$) in the polyuric period.

Conclusion. The oliguric period of HFRS is characterized by an increase in NTproBNP. In 66.67% of cases, type 3 renocardial syndrome developed a combination of acute kidney injury and acute heart failure.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide precursor, echocardiography.

Нарушения системной и органной гемодинамики, развивающиеся в начальный и олигурический периоды геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), во многом определяют клинические проявления заболевания и его осложнений (инфекционно-токсический шок, азотемическая уремия, отек легких и головного мозга, острая сердечно-

сосудистая недостаточность) [1,2]. Известно, что одним из современных чувствительных маркеров, характеризующих состояние центральной гемодинамики, является уровень N-терминального фрагмента, предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) в крови [3]. Последний вырабатывается кардиомиоцитами в ответ на увеличение

давления в камерах сердца, повышение симпатической стимуляции, гипернатриемия [4], обеспечивая снижение гемодинамической нагрузки на миокард [5-9]. В клинической практике уровень NTproBNP определяется для диагностики хронической сердечной недостаточности, а также при выявлении острой декомпенсации сердечной недостаточности [10].

Характерные для ГЛПС гемодинамические нарушения, приводящие к повышению нагрузки на сердечно-сосудистую систему [11], вероятно, сопровождаются изменением плазменной концентрации NTproBNP, который может рассматриваться в качестве маркера указанных нарушений. Кроме того, поскольку клиренс NTproBNP частично осуществляется почками [12], необходимо уточнить роль ренальной задержки пептида в его плазменную концентрацию в условиях развития острого почечного повреждения. В противовес вышеуказанным факторам, обуславливающим повышение содержания NTproBNP в крови, следует отметить, что в рамках развивающегося при ГЛПС геморрагического синдрома (и кровоизлияния в ушко правого предсердия) возможно снижение сывороточной концентрации NTproBNP [13,14].

В проведенных ранее исследованиях было зарегистрировано повышение сывороточного уровня NTproBNP в лихорадочном, олигурическом и полиурическом периодах ГЛПС. При этом максимальные значения показателя фиксировались в периоде олигурии [1].

Цель работы: оценить клиническое значение сывороточной концентрации N-терминального фрагмента, предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), у пациентов в динамике течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Материал и методы

Контролируемое проспективное исследование было организовано на базе БУЗ УР «РКИБ МЗ УР» г. Ижевска в летне-осенний период 2019 г. Критериями включения в исследование являлись: подтвержденный методом ИФА диагноз ГЛПС, поступление в стационар в первые 48 часов от начала заболевания, отсутствие у пациентов в анамнезе и по данным анализа медицинской документации хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [15], наличие информированного согласия пациентов на участие в исследовании. Критерии невключения: легкая степень тяжести заболевания, наличие у пациентов ХНИЗ. В исследование включено 48 пациентов (41 мужчина и 7 женщин) в возрасте 41,5 [34,0;49,0] года. У 14 больных зафиксиро-

вана среднетяжелая ГЛПС, у 34 – тяжелая. Для определения тяжести заболевания использовалась балльная шкала, включающая параметры гемодинамики, выраженности геморрагического синдрома, суточного диуреза, уровня креатинина в крови, наличия осложнений [2]. Всем пациентам помимо оценки традиционных клинико-лабораторных и инструментальных параметров обследования [2] проводилось определение уровня NTproBNP в сыворотке крови в олигурический (4-5-й дни болезни) и полиурический (15-17-й дни) периоды заболевания с помощью набора реагентов «NTproBNP–ИФА–БЕСТ» на спектрофотометре вертикального сканирования MINDRAY BS-300. Кроме того, в полиурический период заболевания больным проводилось эхокардиографическое исследование на ультразвуковом аппарате Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) матричным секторным датчиком M4S с фазированной решёткой и частотой сканирования 1.5-4.3 МГц; дополнительно оценивалась продольная систолическая деформация миокарда. Контрольную группу составили 19 практически здоровых лиц в возрасте 37,0[32,0;43,0] года.

Математическую обработку проводили лицензионными компьютерными программами Statistica 12 и IBM SPSS 22.0. Полученные результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала. Отличия между значениями параметров в двух группах оценивали по критерию Манна–Уитни, при оценке динамики количественных показателей использовали критерий Уилкоксона, качественных – Мак-Немара. При изучении отличий между относительно (в долях) представленными величинами использовался критерий согласия χ^2 . Для анализа зависимостей проводился расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Как свидетельствуют полученные результаты олигурический период ГЛПС характеризовался классическими проявлениями заболевания – наличием геморрагического синдрома (кровоподтеки на коже, носовое кровотечение) в 8,33% случаев, лихорадкой у всех обследованных пациентов с повышением температуры до 39,0 [39,0;39,5]°C длительностью 7,0 [5,0;8,0] дней, признаками поражения почек. Почечный синдром проявлялся болями в поясничной области в 79,17% случаев, олигурией длительностью 2,0 [1,0;4,0] суток у 91,67% пациентов; величина диуреза у больных составляла 520,0 [300,0;800,0] мл/сут. В период олигурии у пациентов отмечалось увеличение частоты дыхания до 22,0 [19,5;22,0] в минуту, диффузные влажные хрипы в легких выслушивались в

56,25% случаев; фиксировалось увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) – до 90,0 [78,0;100,0] в минуту, гипотония (снижение систолического (100,0 [90,0;110,0] мм рт.ст.) и диастолического (70,0 [60,0;80,0] мм рт.ст.) артериального давления (АД)). У больных тяжелой ГЛПС были зарегистрированы осложнения: у 12 – острый респираторный дистресс-синдромом (ОРДС), а у 10 – инфекционно-токсический шок I-II степени (ИТШ) [16,17].

К периоду полиурии происходила закономерная положительная динамика состояния

пациентов: у обследованных к этому моменту не было проявлений геморрагического синдрома, у всех нормализовалась температура тела, при аускультации не регистрировались легочные хрипы; отмечалась нормализация ЧСС – 70,0 [68,0;78,0] в минуту и АД (систолическое – 120,0 [120,0;130,0] мм рт. ст., диастолическое – 80,0 [80,0;80,0] мм рт. ст.). Диурез увеличился до 3500,0 [2900,0;4400,0] мл/сут.

Данные лабораторного обследования пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице.

Таблица
Результаты лабораторного исследования крови и параметров, характеризующих состояние почек и сывороточного уровня NTproBNP

Показатели	Контрольная группа	Больные ГЛПС в олигурический период	Больные ГЛПС в полиурический период	Уровень значимости различия показателей между группами		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Гематокрит, %	39,6[39,0;40,2]	42,45[37,75;46,9]	39,6[36,65;42,55]	0,043	0,779	0,001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	261,5[234,0;300,0]	60,5[47,0;81,0]	194,0[156,0;277,0]	<0,001	0,013	<0,001
Протеинурия, г/л	0,0[0,0;0,0]	1202,5[624,0;3140,0]	0,0[0,0;0,0]	<0,001	0,086	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	86,5[83,0;96,0]	257,5[138,0;445,5]	116,0[94,0;152,0]	<0,001	<0,001	<0,001
Мочевина, ммоль/л	6,4[6,1;7,1]	18,05[10,95;32,95]	7,8[6,3;10,7]	<0,001	0,011	<0,001
NTproBNP, пг/мл	20,09[16,72;29,17]	635,3[246,55;1189,0]	79,6[33,0;183,5]	<0,001	<0,001	<0,001

Как следует из представленных данных в олигурический период у больных ГЛПС регистрировались достоверное повышение гематокрита, выраженная тромбоцитопения и нарушение азотовыделительной функции почек. В соответствии с принятыми критериями [18] у 23 больных ГЛПС констатировано развитие острого почечного повреждения (ОПП) класса F, а у 21 – ОПП классов R и I, у 4-х пациентов состояние не соответствовало критериям ОПП. С развитием полиурии, несмотря на положительную динамику, количество тромбоцитов в крови, а также сывороточная концентрация креатинина и мочевины в группе больных ГЛПС по-прежнему достоверно отличались от соответствующих показателей здоровых лиц.

Особое внимание уделено результатам исследования уровня NTproBNP в крови. Как свидетельствуют наши данные олигурический период ГЛПС характеризуется существенным увеличением сывороточной концентрации NTproBNP. При этом у больных тяжелой ГЛПС значение исследуемого параметра существенно превышало таковое у пациентов со среднетяжелым течением заболевания 910,0 [325,9;1375,0] пг/мл и 248,3 [82,2;834,3] пг/мл соответственно, $p = 0,016$). При первом обследовании у 35,71% больных среднетяжелой ГЛПС и 79,41% тяжелой уровень NTproBNP в крови превышал 300 пг/мл ($p=0,0035$). Кроме того, наше исследование показало, что при ГЛПС, осложненной ОРДС, сывороточный уровень NTproBNP значимо превышал таковой у лиц с инфекционно-токсическим шоком (ИТШ) и неосложненной ГЛПС тяжелого те-

чения (1293,0 [1022,0;2281,5] пг/мл, 635,3 [344,7;942,0] пг/мл, 458,5 [120,75;1102,5] пг/мл соответственно, $p=0,048$, $p=0,015$). В подгруппе больных с ОПП класса F значение исследуемого параметра в олигурический период существенно превышало таковое у остальных (лица с ОПП классов R, I или без признаков ОПП): 878,0 [344,7;1765,0] пг/мл и 266,5 [177,2;1089,0] пг/мл соответственно ($p=0,049$). В периоде полиурии произошло значимое снижение сывороточного уровня NTproBNP в целом в группе больных ГЛПС, оставаясь при этом достоверно выше показателя здоровых лиц (см. таблицу). Положительная динамика параметра зафиксирована и в отдельных подгруппах пациентов (больные среднетяжелой, тяжелой неосложненной ГЛПС, лица, перенесшие ОРДС и ИТШ): 30,15 [22,8;165,1]: пг/мл ($p = 0,008$), 97,85 [44,9;160,1] пг/мл ($p=0,006$), 96,0 [38,1;452,4] пг/мл ($p = 0,003$), 78,75 [55,9;467,7] пг/мл ($p = 0,005$) соответственно, достоверно отличаясь от здоровых лиц ($p=0,013$), ($p<0,001$), ($p<0,001$), ($p<0,001$) соответственно. В период полиурии содержание NTproBNP в крови у больных тяжелой ГЛПС составило 91,5 [50,0;249,1] пг/мл и достоверно превышало таковое у пациентов со среднетяжелым течением заболевания ($p=0,009$). Уровень показателя NTproBNP в период полиурии у больных, перенесших ОПП класса F, был выше, чем у остальных: 93,75 [65,2;194,6] пг/мл и 34,7 [26,2;170,5] пг/мл соответственно, ($p = 0,03$).

В период полиурии пациентам дополнительно было проведено эхокардиографическое

исследование. У больных ГЛПС и здоровых лиц не зафиксировано достоверных различий между значениями индекса массы миокарда левого желудочка ($87,75[72,0;100,1]$ г/м² и $80,0[71,0;87,0]$ г/м² соответственно, $p=0,199$), индексированных объемов правого ($19,49[16,25;21,51]$ мл/м² и $20,3[15,8;23,2]$ мл/м² соответственно, $p=0,599$) и левого ($22,0[18,54;26,83]$ мл/м² и $22,0[18,5;26,9]$ мл/м² соответственно, $p=0,874$) предсердий, конечно-систолического ($30,0[28,0;31,0]$ мм и $29,0[26,0;32,0]$ мм соответственно, $p=0,228$) и конечно-диастолического ($51,5[47,0;53,0]$ мм и $48,0[46,0;51,0]$ мм соответственно, $p=0,197$) размеров левого желудочка (ЛЖ). Больные ГЛПС и здоровые лица имели сопоставимые нормальные значения фракции изгнания (ФИ) ЛЖ по Simpson ($62,5[60,5;65,0]$ % и $66,0[63,0;68,0]$ % соответственно, $p=0,044$). В группе больных ГЛПС отмечено снижение показателя отношения пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (E/A) до $0,9[0,79;1,19]$, усреднённой скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (ФКМК) в фазу раннего диастолического наполнения (E') до $12,0[10,5;13,0]$ см/с, пиковой систолической скорости движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана (s' ФКМК) до $10,5[8,0;12,0]$ см/с, отношения скоростей движения латеральной части ФКМК в фазы раннего (e') и предсердного (a') диастолического наполнения (e'/a' ФКМК) до $1,28[0,87;1,48]$, отношение скоростей движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана (ФКТК) в фазы раннего (e') и предсердного (a') диастолического наполнения (e'/a' ФКТК) до $0,84[0,73;0,96]$. Снижение показателей у пациентов с ГЛПС относительно здоровых людей составили $1,48[1,32;1,7]$ ($p<0,001$), $17,0[14,0;20,0]$ см/с ($p<0,001$), $14,0[11,0;15,0]$ см/с ($p=0,004$), $1,78[1,57;2,0]$ ($p<0,001$), $1,33[1,0;1,67]$ ($p=0,003$) соответственно. Нарушение диастолического наполнения левого желудочка по 1-му типу [19] выявлялось у 25,0% обследованных больных ГЛПС. У 62,5% больных ГЛПС выявлялись участки миокарда со сниженной усреднённой глобальной пиковой продольной систолической деформацией левого желудочка (GLPS AVG) менее 18% [20], показатель GLPS AVG в группе больных ГЛПС составил $17,15[15,7;18,65]$ % и был ниже, чем в контрольной группе, – $19,15 [18,3;20,9]$ % ($p=0,003$).

В период олигурии сывороточный уровень NTproBNP больных ГЛПС коррелировал

с величиной суточного диуреза ($r=-0,411$, $p=0,004$), систолическим ($r=-0,398$, $p=0,005$) и диастолическим ($r=-0,352$, $p=0,014$) АД, уровнем протеинурии ($r=0,353$, $p=0,014$), сывороточным уровнем креатинина ($r=0,377$, $p=0,008$) и мочевины ($r=0,353$, $p=0,014$). В полиурический период ГЛПС величина NTproBNP коррелировала с показателями времени замедления раннего диастолического трансмитрального кровотока (DTE) ($r=-0,421$, $p=0,041$), GLPS AVG ($r=-0,465$, $p=0,022$), ФИ ЛЖ по Simpson ($r=-0,552$, $p=0,005$) в полиурический период.

Обсуждение

У пациентов, включенных в исследование, регистрировалось классическое течение ГЛПС, характеризовавшееся сочетанием типичных синдромов (лихорадочного, геморрагического и почечного) с развитием ОПШ. В олигурическом периоде заболевания зафиксированы симптомы, указывающие на вовлечение в патологический процесс и системы кровообращения: тахипноэ, диффузные влажные хрипы в легких, снижением АД. Для пациентов с тяжелым течением ГЛПС в олигурическом периоде характерно развитие ОДРС и ИТШ.

Существенное повышение сывороточной концентрации NTproBNP в олигурическом периоде ГЛПС в совокупности с клиническими данными с высокой вероятностью указывают на развивающееся у больных нарушение систолической и диастолической функций миокарда. При этом у большинства больных тяжелой ГЛПС и у трети пациентов со среднетяжелым течением заболевания повышение уровня исследуемого маркера достигает значений, характерных для состояния острой сердечной недостаточности (более 300 пг/мл) [10]. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей, регистрировавших повышение уровня указанного маркера уже в лихорадочном периоде заболевания с максимумом в периоде олигурии [1]. На патологию системы кровообращения у больных ГЛПС косвенно указывают и зафиксированные нами и другими исследователями отрицательные корреляции NTproBNP с показателями систолического и диастолического АД в олигурическом периоде [1,22].

Сывороточный уровень NTproBNP при тяжелой ГЛПС был существенно выше такового у пациентов со среднетяжелым течением заболевания, что не вполне согласуется с результатами исследования Мухетдиновой Г.А., не зафиксировавшей отличий по содержанию данного маркера в крови в указанных группах больных [1]. Требуется к себе особого внимания

факт значительного повышения уровня NTproBNP в крови (более 300 пг/мл) у 35,71% больных среднетяжелой ГЛПС. Следует полагать, что столь высокие значения исследуемого показателя, свидетельствующие о выраженном поражении левого желудочка, могут рассматриваться в качестве критерия тяжелого течения ГЛПС. Ранее уже было высказано предложение о важности сывороточного уровня NTproBNP для оценки тяжести ГЛПС и определения оптимальных сроков пребывания пациентов в стационаре [23]. Кроме того, определение уровня NTproBNP может помочь в ранней диагностике тяжелого осложнения ГЛПС – ОРДС, при котором происходит существенное повышение уровня указанного маркера. Можно вполне определенно утверждать, что определение уровня NTproBNP в крови является чувствительным маркером оценки тяжести ГЛПС.

В ранее проведенных исследованиях уже была установлена связь между уровнем NTproBNP и азотовыделительной функцией почек – уровень маркера положительно коррелировал с сывороточным креатинином в лихорадочном, олигурическом и полиурическом периодах заболевания [22]. В нашем исследовании также была установлена положительная корреляция между NTproBNP и уровнями креатинина и мочевины в олигурическом периоде, а также положительная корреляция с величиной суточного диуреза и протеинурией. Кроме того, установленные различия сывороточного содержания NTproBNP у больных ОПП класса F и пациентов с менее тяжелым почечным синдромом, дополнительно указывают на роль ренального повреждения и дисфункции почек в развитии гемодинамических нарушений при ГЛПС (в том числе развитие острой сердечной недостаточности), предположительно, по фенотипу кардиоренального синдрома 3-го типа. При ОПП происходит прямое (дисфункция митохондрий, активация иммунной и нейроэндокринной систем) и опосредованное (гиперволемиа, уремическая интоксикация, электролитные нарушения, ацидоз) поражение сердца, сопровождающееся непосредственным повреждением кардиомиоцитов, так и нарушением их энергетического гомеостаза, что в итоге приводит к нарушениям систолической и диастолической функций миокарда [23,24]. В проведенных ранее исследованиях были зарегистрированы признаки нарушения систоли-

ческой (снижение фракции выброса левого желудочка) [21,25] и диастолической (удлинение времени изоволюмического расслабления левого желудочка) [25] функций сердца в олигурический период ГЛПС. Фиксировались повышение систолического давления в легочной артерии и увеличение сопротивления легочных сосудов, что свидетельствовало о легочной гипертензии в олигурический период заболевания [25]. При этом наиболее выраженное повышение уровня NTproBNP в крови как и в нашем исследовании регистрировалось в группе пациентов с отеком легких [25].

Несмотря на положительную динамику, в полиурическом периоде у больных ГЛПС сывороточная концентрация NTproBNP была повышенной, в наибольшей степени у лиц с осложненным течением заболевания (ОРДС, ИТШ, ОПП класса F), что указывает на сохраняющееся у них нарушение систолической и диастолической функций миокарда. Данное предположение подтверждается результатами эхокардиографии, выполненной нами в периоде полиурии. Нами зафиксированы нарушения сократительной (снижение GLPS AVG) и диастолической функций миокарда по 1-му типу. Установленные корреляции между значениями концентрации NTproBNP в крови с параметрами эхокардиографии (DTE, GLPS AVG, ФИ по Simpson) подтверждают предположение о стойкости гемодинамических нарушений, незавершенности патологических процессов в сердце к моменту полиурии и необходимости последующего наблюдения за пациентами, перенесшими ГЛПС.

Заключение

Характерным проявлением олигурического периода ГЛПС является повышение сывороточного уровня NTproBNP, что в сочетании с клиническими симптомами указывает на нарушение систолической и диастолической функций миокарда; у 66,67% пациентов чаще при тяжелом и осложненном течении заболевания ОПП сочетается с признаками острой сердечной недостаточности. Поражение миокарда на фоне ОПП при ГЛПС, по видимому, обусловлено развитием ренокардиального синдрома 3-го типа. Сохраняющиеся в периоде полиурии признаки нарушения систолической и диастолической функций миокарда указывают на необходимость дальнейшего динамического наблюдения за реконвалесцентами ГЛПС.

Сведения об авторах статьи:

Манахов Константин Михайлович – аспирант кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426067, г. Ижевск, ул. Труда, 1. E-mail: kmanakhov@yandex.ru.

Багаутдинова Лилия Исмагиловна – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426067, г. Ижевск, ул. Труда, 1. E-mail: halitova-lilya@rambler.ru.

Малинин Олег Витальевич – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426067, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Труда, 17. E-mail: oleg.malinin@yahoo.com.

Дударев Михаил Валерьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426067, г. Ижевск, ул. Труда, 1. E-mail: flatly@yandex.ru.

Сарксян Денис Сосович – д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426067, г. Ижевск, ул. Труда, 17. E-mail: bizi1973@gmail.com.

Иванов Вадим Геннадьевич – к.м.н., доцент кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФПК и ПП, ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426067, г. Ижевск, ул. Промышленная, 52.

Вахрушева Диана Витальевна – ординатор кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФПК и ПП, ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426067, г. Ижевск, ул. Промышленная, 52.

Ефремова Диана Сергеевна – студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: efremovadiana5@gmail.com.

Абасова Анастасия Дмитриевна – студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: nikitinanast1996@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностическое значение определения мозгового натрийуретического пептида у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.А. Мухетдинова, Р.М. Фазлыева, Л.Ю. Исламова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – №6. – С. 25-27.
2. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых / Д.А. Валишин, Р.Т. Мурзабаева, В.А. Иванис [и др.]: клинические рекомендации. – Москва, МАСОИ.– 2016. – 62 с.
3. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных / И.Н. Федотова, А.А. Белопольский, Н.В. Стуров // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11, №7. – С. 32-35.
4. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications / L.R. Potter [et al.] // Handb Exp Pharmacol. – 2009. - Vol. 191. – P. 341-366.
5. Cardiovascular Pleiotropic Effects of Natriuretic Peptides / M. Forte [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. - Vol. 20, № 16. 3874 p.
6. Bie, P. Natriuretic Peptides and Normal Body Fluid Regulation / P. Bie // Compr. Physiol. – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 1211-1249.
7. Cardiovascular and renal effect of CNAAC: An innovatively designed natriuretic peptide / S. Zhang [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2015. – Vol. 761. – P. 180-188.
8. Suttner, S.W. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility / S.W. Suttner, J. Boldt // Curr. Opin. Crit. Care. – 2004. Vol. 10, № 5. – P. 336-341.
9. Control of vascular permeability by atrial natriuretic peptide via a GEF-H1-dependent mechanism / X. Tian [et al.] // J. Biol. Chem. – 2014. - Vol. 289, №8. – P. 5168-5183.
10. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. / С.Н. Терещенко, А.С. Галевич, Т.М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, №11. – С. 311-374.
11. Ибрагимова, Л.А. Сравнительная оценка показателей центральной гемодинамики и взаимосвязь гемодинамических изменений с вегетативной регуляцией у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Л.А. Ибрагимова, Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – №3(2). – С. 50-54.
12. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system II: Natriuretic peptide receptors / K. Nakao [et al.] // J. Hypertens. – 1992. Vol. 10, № 10. – P. 1111-1114.
13. Патологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.И. Старостина [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – №4. – С. 142-150.
14. Евсеев, А.Н. Патоморфологические изменения в сердце при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.Н. Евсеев // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. – 2000. – № 3. – С. 69-72.
15. Бойцов С.А. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития / С.А. Бойцов, А.Г. Чучалин: методические рекомендации. М. – 2014. – 112 с.
16. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / А.И. Ярошецкий, А.И. Грицан, С.Н. Авдеев [и т.д.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – №2. – С. 5-39.
17. Инфекционно-токсический шок в клинике инфекционных болезней / сост.: Д.Х. Хунафина, Т.А. Хабелова, О.И. Кутуев [и др.]. – Уфа: Изд-во ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситета Росздрава», 2011. – 35 с.
18. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury / J. Kellum, N. Lameire, P. Aspelin et al. // Kidney International - 2012. - №2. P. 1-138.
19. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS / S.F. Naguch, O.A. Smiseth, C.P. Appleton et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2016. – Vol. 29. - №4. – P. 277-314
20. Oxford specialist handbooks in cardiology. Echocardiography. Second edition / P. Leesson, P. Augustine, A.R.J. Mitchell, H. Becher - 2012. – 672 p.
21. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.А. Мухетдинова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т.16, №4. – С. 48-54. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-48-54
22. Plasma B-type natriuretic peptide (BNP) in acute Puumala hantavirus infection / S.M. Rajaniemi [et al.]. // Ann Med. – 2014. – Vol. 46, №1. P. 38-43. doi:10.3109/07853890.2013.862960
23. Ronco, C. Cardiorenal Syndrome: An Overview / C. Ronco, A. Bellasi, L. Di Lullo // Adv Chronic Kidney Dis. – 2018. – Vol. 25, №5. – P. 382-390. doi:10.1053/j.ackd.2018.08.004
24. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury / L. Di Lullo [et al.]. // Semin Nephrol. – 2019. - Vol. 39, №1. – P. 31-40. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.10.003
25. Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection / J. Rasmuson [et al.]. // BMC Infectious Diseases. - 2013. - №13. – P. 501 doi:10.1186/1471-2334-13-501

REFERENCES

1. The Diagnostic significance of testing cerebral natriuretic propeptide in patients with hemorrhagic fever and renal syndrome. / G.A. Muhetdinova, R.M. Fazlyeva, L.Ju. Islamova [et al.] // Russian Clinical Laboratory Diagnostics. - 2012. - №6. - P. 25-27 (in Russ.)

2. Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults / D. A. Valishin, R. T. Murzabaeva, V. A. Ivanis [et al.] // Clinical recommendations. – 2016. – 62 p. (in Russ.)
3. Fedotova I.N. The diagnostic significance of NT-proBNP in cardiological patients / I.N. Fedotova, A.A. Belopolsky, N.V. Sturov // Difficult patient. – 2013. – Volume 11. No. 7. – P. 32-35 (in Russ.)
4. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications / L.R. Potter [et al.] // Handb Exp Pharmacol. – 2009. – Vol. 191. – P. 341-366.
5. Cardiovascular Pleiotropic Effects of Natriuretic Peptides / M. Forte [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, № 16. 3874 p.
6. Bie P. Natriuretic Peptides and Normal Body Fluid Regulation / P. Bie // Compr. Physiol. – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 1211-1249.
7. Cardiovascular and renal effect of CNAAC: An innovatively designed natriuretic peptide / S. Zhang [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2015. – Vol. 761. – P. 180-188.
8. Suttner, S.W. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility / S.W. Suttner, J. Boldt // Curr. Opin. Crit. Care. – 2004. Vol. 10, № 5. – P. 336-341.
9. Control of vascular permeability by atrial natriuretic peptide via a GEF-H1-dependent mechanism / X. Tian [et al.] // J. Biol. Chem. – 2014. – Vol. 289, №8. – P. 5168-5183.
10. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure 2020. / S.N. Tereshhenko, A.S. Galjavich, T.M. Uskach et al. // Russian Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 25, № 11. – P. 311-374. (in Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4083
11. Ibragimova L.A. Comparative evolution of the central hemodynamic findings and hemodynamic changes relationship with vegetative regulation in patients suffering from hemorrhagic fever with renal syndrome / L.A. Ibragimova, R.M. Fazlyeva, G.H. Mirsayeva // Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2008. – Vol. 3, №2. – P. 50-54. (in Russ.)
12. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system II: Natriuretic peptide receptors / K. Nakao [et al.] // J. Hypertens. – 1992. Vol. 10, № 10. – P. 1111-1114.
13. Pathophysiological aspects of the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome / V.I. Starostina [et al.] // Zabaikalsky Medical Bulletin. – 2016. – № 4. – P. 142-150. (in Russ.)
14. Evseev A.N. Pathomorphological changes in the heart in hemorrhagic fever with renal syndrome / A.N. Evseev. // Selected questions of forensic medical examination. – 2000. – № 3. – P. 69-72. (in Russ.)
15. Boitsov S.A. Dispensary observation of patients with chronic non-infectious diseases and patients with a high risk of their development / S.A. Boitsov, A.G. Chuchalin // Methodological recommendations. Moscow: 2014-112 p. (in Russ.)
16. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome. / A.I. Yaroshetsky, A.I. Gritsan, S.N. Avdeev [et al.] // Anesthesiology and resuscitation. – 2020. – №2. – P. 5-39. (in Russ.)
17. Infectious-toxic shock in the clinic of infectious diseases / comp.: D.H. Hunafina, T.A. Khabelova, O.I. Kutuev et al –Ufa: Publishing House of the State Educational Institution of Higher Education «Bashgosmeduniversiteta Roszdrav». – 2011 - 35 p. (in Russ.)
18. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury / J. Kellum, N. Lameire, P. Aspelin et al. // Kidney International - 2012. – №2. P. 1-138.
19. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS / S.F. Naguch, O.A. Smiseth, C.P. Appleton et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2016. – Vol. 29. – №4. – P. 277-314
20. Oxford specialist handbooks in cardiology. Echocardiography. Second edition / P. Leesson, P. Augustine, A.R.J. Mitchell, H. Becher - 2012. – 672 p.
21. Cardiovascular characteristics of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome / G. A. Mukhetdinova [et al.] // Infectious diseases. – 2018. – Vol. 16, № 4. – P. 48-54. (in Russ.) DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-48-54
22. Plasma B-type natriuretic peptide (BNP) in acute Puumala hantavirus infection / S.M. Rajaniemi [et al.] // Ann Med. – 2014. – Vol. 46, №1. P. 38-43. doi:10.3109/07853890.2013.862960
23. Ronco, C. Cardiorenal Syndrome: An Overview / C. Ronco, A. Bellasi, L. Di Lullo // Adv Chronic Kidney Dis. – 2018. – Vol. 25, №5. – P. 382-390. doi:10.1053/j.ackd.2018.08.004
24. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury / L. Di Lullo [et al.] // Semin Nephrol. – 2019. – Vol. 39, №1. – P. 31-40. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.10.003
25. Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection / J. Rasmuson [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2013. – №13. – P. 501 doi:10.1186/1471-2334-13-501

УДК 616.62-006

© Коллектив авторов, 2021

А.И. Тарасенко¹, И.Р. Кабиров², А.В. Алексеев², В.З. Галимзянов²,
Л.И. Калимуллина², В.В. Викторов², Ю.В. Олефир¹, И.М. Насибуллин²
**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9
ПРИ ОСТРОМ ПОЧЕЧНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

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

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

Острое повреждение почек (ОПП) является одним из наиболее угрожающих осложнений радикального хирургического лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (РМП), которые составляют от 4,7 до 38,2%. Одним из перспективных маркеров ранней диагностики ОПП является матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9).

Материал и методы. В исследование принимали участие 186 пациентов, которым была проведена радикальная цистэктомия (РЦЭ) по поводу РМП в стадии T2a-3aNoMo. Образцы мочи для измерения концентрации ММП-9 были получены в послеоперационном периоде через 6, 12 и 24 ч, а также через 3, 7 и 30 суток.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде отмечаются незначительные изменения концентрации ММП-9, значимых различий между группами с ОПП и без него не выявлено. Через 3 суток после цистэктомии отмечается увеличение концентрации ММП-9 мочи в группе пациентов с ОПП в 4,5 раза. Высокий уровень маркера сохраняется на 7- и 30-е

сутки наблюдения. В группе пациентов без ОПП изменений показателя в указанные сроки не наблюдается. Площадь под кривой ROC для мочевого ММП-9 через 3 суток при прогнозировании возникновения хронической болезни почек (ХБП) и через 6 месяцев после РЦЭ составила 0,848 нг/мл (пороговое значение 146,31 нг/мл, чувствительность 84,1% и специфичность 73,7%), через 7 суток – 0,845 (пороговое значение 113,70 нг/мл, чувствительность 83,5% и специфичность 68,2%), через 30 суток – 0,745 (пороговое значение 96,17 нг/мл, чувствительность 78,3% и специфичность 62,4%).

Вывод. Для прогнозирования развития ХБП у пациентов онкоурологического профиля после радикального хирургического лечения в дополнение к общепринятым диагностическим инструментам рекомендовано использовать маркер – ММП-9 почечного повреждения и ремоделирования внеклеточного матрикса (ВКМ).

Ключевые слова: острое повреждение почек, послеоперационные осложнения, матриксная металлопротеиназа-9, хроническая болезнь почек, радикальная цистэктомия.

A.I. Tarasenko, I.R. Kabirov, A.V. Alekseev, V.Z. Galimzyanov,
L.I. Kalimullina, V.V. Viktorov, Yu.V. Olefir, I.M. Nasibullin

DIAGNOSTIC VALUE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 IN ACUTE RENAL INJURY AND PROGNOSIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AFTER SURGICAL TREATMENT OF BLADDER CANCER

Acute kidney injury (AKI) is one of the most frequent and complex categories of complications after radical cystectomy (RCE), ranging from 4.7 to 38.2%. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is one of the promising markers for the early diagnosis of AKI.

Material and methods. The study included 186 patients with muscle-invasive bladder cancer (RMP) T2a-3aNoMo after RCE. Urine samples for measuring the concentration of MMP-9 were obtained in the postoperative period after 6, 12 and 24 hours, as well as 3, 7 and 30 days.

Results. In the early postoperative period, there were slight changes in the concentration of MMP-9, and no significant differences were found between the groups with and without AKI. 3 days after cystectomy, there is an increase in the concentration of MMP-9 in the urine in the group with AKI by 4.5 times, the high level of the marker remains on the 7th and 30th days of observation, in the group without AKI, there are no changes in the indicator at the specified time. The area under the ROC curve for urinary MMP-9 after 3 days when predicting the development of chronic kidney disease (CKD) 6 months after cystectomy was 0.848 (threshold value of 146.31 ng/ml, sensitivity of 84.1% and specificity of 73.7%), after 7 days – 0.845 (threshold value of 113.70 ng/ml, sensitivity of 83.5% and specificity of 68.2%), after 30 days – 0.745 (threshold value of 96.17 ng/ml, sensitivity of 78.3% and specificity 62.4%).

Conclusion. To predict the development of CKD in patients with oncurological profile after radical surgical treatment, in addition to the generally accepted diagnostic tools, it is recommended to use the marker of renal damage and extracellular matrix remodeling (ECM) – MMP-9.

Key words: acute kidney injury, postoperative complications, matrix metalloproteinase-9, chronic kidney disease, radical cystectomy.

Явный прогресс в радикальной онкохирургии и периоперационной тактике лечения пациентов, произошедший за последние годы, привел к значимому сокращению частоты и тяжести осложнений, связанных с радикальным хирургическим лечением. Анализ причин их развития и поиск эффективных путей их предсказания сохраняют свою актуальность [1]. Различные осложнения послеоперационного периода диагностируются примерно у половины пациентов после выполнения радикальной цистэктомии (РЦЭ) и в 1,6-3,9% являются причиной ранней послеоперационной смертности [2]. Острое повреждение почек (ОПП) является одним из наиболее частых нехирургических осложнений после РЦЭ, составляя от 4,7 до 38,2% и в большинстве случаев являясь причиной повторной госпитализации [3,4]. Одним из перспективных маркеров ранней диагностики ОПП является матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9). Во взрослой почке матриксная ММП-9 в основном экспрессируется в клетках собирательного протока и в меньшей степени в проксимальных канальцах и подоцитах. Матричные металлопротеиназы представляют собой эндопептидазы, которые не только расщепляют компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ), но и модифицируют молекулы, не относящиеся к ВКМ, включая различные факторы роста и связывающие их белки [5].

Материал и методы

В исследование включено 186 пациентов (средний возраст 59,5±11,4 года) с мышечно-инвазивным РМП Т2а-3аNoMo, госпитализированных в клинику ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России с января 2017 года по декабрь 2019 года.

Послеоперационное клиническое ОПП было диагностировано в соответствии с критериями Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [6].

Образцы мочи были получены в послеоперационном периоде через 6, 12 и 24 ч, а также через 3, 7 и 30 суток и хранились при –80° С до анализа биомаркера. В моче ММП-9 измеряли с использованием набора Human MMP-9 Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH) в соответствии с инструкциями производителя.

Статистический анализ проводился с помощью программного комплекса SPSS версии 19.0. При сравнительном межгрупповом анализе для данных числового значения использовались критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни, а для категориальных данных критерий χ^2 или точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

Клинически значимое ОПП в послеоперационном периоде выявлено у 43 (23,1%) пациентов: у 26 (60,5%) на 1-й стадии KDIGO,

у 14 (32,6%) на 2-й стадии и у 3 (6,9%) на 3-й стадии. Ни у одного из пациентов с клинически значимым ОПП не требовалась заместительная почечная терапия (ЗПТ).

Показатели уровня ММП-9 в моче пациентов с ОПП или без клинического ОПП представлены в табл. 1.

В раннем послеоперационном периоде отмечаются незначительные изменения концентрации ММП-9, значимых различий между группами пациентов с ОПП и без ОПП не выявлено. Поскольку биологической ролью

ММП-9 является участие в процессах ремоделирования соединительной ткани, через ферментирование деградации белков внеклеточного матрикса и поверхности клеточных мембран, отсутствие повышения концентрации маркера в первые сутки после операции, вероятно, объясняется более поздней (по сравнению с эпителием) реакцией интерстициальной ткани почки на повреждение. Статистически значимых различий как внутри групп, так и между группами через 6 ч, 12 ч и 24 ч после операционного периода не установлено.

Таблица 1

Уровни ММП-9 в моче у пациентов с ОПП или без клинического ОПП			
ММП-9, нг/мл	Пациенты с ОПП	Пациенты без ОПП	p-value
До операции	34,78±9,18	30,21±6,53	0,762
Через 6 часов после операции	27,17±8,82	32,44±8,26	0,719
Через 12 часов после операции	31,41±10,76	25,64±9,25	0,801
Через 24 часа после операции	46,55±8,46	32,70±9,88	0,733
Через 3 суток после операции	211,60±34,38	42,99±10,05	0,001
Через 7 суток после операции	185,57±41,12	40,13±9,81	0,001
Через 30 суток после операции	169,72±35,89	32,58±7,14	0,001

Через 3 суток после цистэктомии отмечается увеличение концентрации ММП-9 мочи в группе с ОПП в 4,5 раза, высокий уровень маркера сохраняется на 7- и 30-е сутки наблюдения, в группе без ОПП изменений показателя в указанные сроки не наблюдается. Таким образом, функциональное состояние и структура почек напрямую зависят от включения механизма репарации, который обусловлен прекращением воздействия факторов, приводящих к данной патологии.

Снижение процесса воспаления или его прогрессия, наличие интерстициального фиброза, развивающегося из-за реакций фибробластов и миофибробластов, уменьшение плотности капилляров, а также эпителиально-мезенхимальной трансформация, приводящая к ХБП, соответственно, определяется макрофагами, которые и являются источниками ММП-9. Не исключается также формирование положительной обратной связи, усугубляющей повреждение, поскольку синтезируемая мезенхимальными клетками ММП, расщепляя эпителиальный кадгерин в канальцах, нарушает целостность эпителиальных клеток и приводит к возникновению мезенхимального фенотипа, способствующего персистенции механизмов формирования ХБП после ОПП. Этими факторами, вероятно, и объясняется длительное сохранение высокой концентрации ММП-9 мочи после радикальной цистэктомии.

Площадь под кривой ROC для мочевого ММП-9 через 6 ч, 12 ч и 24 ч при диагностике клинически значимого ОПП составила соответственно 0,60, 0,57 и 0,53% (чувствительность 66,2%, 63,1% и 56,9%) (рис. 1). С учетом пока-

зателей чувствительности можно сделать заключение о низкой диагностической ценности мочевого ММП-9 для ранней диагностики ОПП и отсутствии оснований для формирования группы пациентов с субклиническим ОПП.

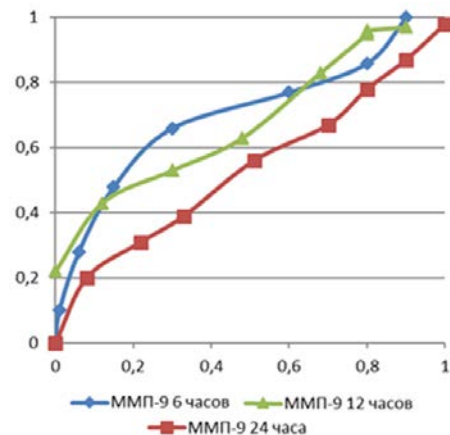


Рис. 1. Кривая ROC мочевого ММП-9 для ранней диагностики клинического ОПП

Площадь под кривой ROC для мочевого ММП-9 через 3 суток при прогнозировании развития ХБП через 6 месяцев после цистэктомии составила 0,848 (пороговое значение 146,31 нг/мл, чувствительность 84,1% и специфичность 73,7%), через 7 суток – 0,845 (пороговое значение 113,70 нг/мл, чувствительность 83,5% и специфичность 68,2%), через 30 суток – 0,745 (пороговое значение 96,17 нг/мл, чувствительность 78,3% и специфичность 62,4%). Определение ММП-9 через 3,7 и 30 суток после операции для прогнозирования развития ХБП демонстрирует высокие показатели площади под характеристической кривой, чувствительности и специфичности (рис. 2, табл. 2).

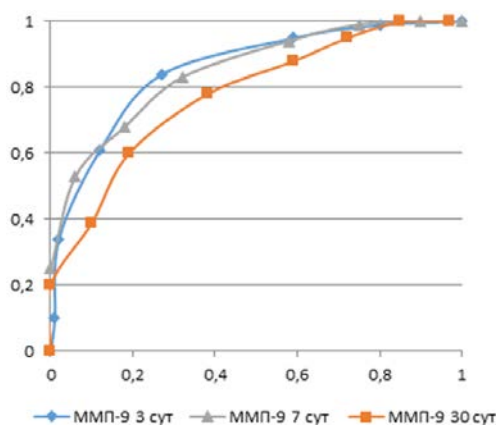


Рис. 2. Кривая ROC мочевого ММП-9 для прогнозирования ХБП через 6 месяцев

Анализ показателей мочевого ММП-9 через 3 суток после операции у пациентов с клиническим ОПП и диагностированной через 6 месяцев ХБП показывает отсутствие статистически значимых различий в уровне маркера между группами пациентов с различными стадиями ХБП. При этом для всех стадий средние значения показателя выше порогового уровня, полученного при построении кривой (146,31 нг/мл), что свидетельствует о диагностической ценности мочевого ММП-9, исследованного через 3 суток после цистэктомии для прогнозирования развития ХБП в отдаленном послеоперационном периоде.

Таблица 2

Уровень ММП-9 мочи у пациентов с различными стадиями ХБП через 6 месяцев

Уровень ММП-9 после операции	Стадия ХБП			
	1-я стадия (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м ²)	2-я стадия (СКФ 89-60 мл/мин/1,73 м ²)	3 А- стадия (СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м ²)	3 Б- стадия (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м ²)
Через 3 суток	164,72±25,87	171,85±29,27	206,21±24,61	243,17±45,73
Через 7 суток	144,19±23,17	157,95±17,26	189,70±21,14	218,83±39,43
Через 30 суток	134,18±20,56	137,98±24,62	173,31±18,48	203,25±33,29

Для ММП-9 через 7 суток после операции отмечаются схожие закономерности: отсутствие различий между стадиями ХБП при уровнях выше пороговых значений. При развитии ХБП3 через 6 месяцев после цистэктомии отмечается статистически значимая разница ($p=0,031$) в уровнях ММП-9 через 30 суток в сравнении с пациентами ХБП1 и ХБП2. Вероятно, высокая концентрация ММП-9 мочи через месяц после операции свидетельствует о персистенции процессов ремоделирования соединительной ткани вследствие сохранения факторов, способствующих повреждению почки, и закономерного увеличения тяжести ХБП. При незначительном повреждении клетки канальцев способны восстанавливаться. Однако длительное и стойкое воздействие повреждающего фактора приводит к гибели клеток, остановке клеточного цикла, митохондриальной дисфункции, дефектам окисления жирных кислот, вызывающих фибротические фенотипические изменения, которые приводят к стойким изменениям структуры и функции почечной ткани, а это в свою очередь нарушает процесс восстановления органов [7]. Для получения своевременного стресс-ответа и в целях экономии энергии необходим переход от ранней анаболической гликолитической фазы к адаптивной катаболической фазе, где метаболизм перепрограммирован в сторону окислительного фосфорилирования. Часто к развитию ХБП и почечного фиброза приводит именно неспособность восстановить окисление жирных кислот и окислительное фосфорилирование. В разви-

тии почечного фиброза и ХБП после повреждения почек существенную роль отводят нескольким сигнальным путям, активация и подавление которых, а также взаимодействие про- и антифибротических механизмов передачи сигналов определяют возможность восстановления почечной структуры и функции. В отличие от положительного эффекта при острых травмах, устойчивая активация сигнальных путей приводит к фиброзу при выраженных повреждениях. Фиброз – это ключевой процесс при ХБП, развивающейся из-за неадаптивного восстановления после ОПП [8]. Провоспалительные и профибротические факторы высвобождаются поврежденным эпителием и иммунными клетками, что способствует активации фибробластов и миофибробластов, прогрессивному накоплению белков интерстициального матрикса, необратимому фиброзу и постепенной потере нефронов [9].

Выводы

Применение мочевого ММП-9 после хирургического лечения РМП в качестве маркера почечного повреждения существенно не улучшает раннюю диагностику ОПП (площадь под кривой ROC через 6 ч, 12 ч и 24 ч составила соответственно 0,60, 0,57 и 0,53). Для прогнозирования формирования ХБП в отдаленном послеоперационном периоде диагностическая ценность ММП-9 существенно выше (площадь под кривой ROC через 3 суток составила 0,848, пороговое значение 146,31 нг/мл, чувствительность 84,1% и специфичность 73,7%).

Таким образом, для прогнозирования развития ХБП у пациентов онкоурологического профиля после радикального хирургического лечения в дополнение к общеприня-

тым диагностическим инструментам рекомендовано использовать маркер почечного повреждения и ремоделирования внеклеточного матрикса ММП-9.

Сведения об авторах статьи:

Тарасенко Артем Игоревич – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: 119991 г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. E-mail: tar-art@yandex.ru.

Кабиров Ильдар Раифович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-уролог урологического отделения Клиники БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ildarkabirov@gmail.com.

Алексеев Александр Владимирович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alekseevdl@mail.ru.

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

Калимуллина Лилия Ильгизовна – ординатор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lilia.kalim@mail.ru.

Викторов Виталий Васильевич – д.м.н., профессор, проректор по региональному развитию здравоохранения, директор Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: idro@bashgmu.ru. ORCID: 0000-0001-5260-2319.

Олефир Юрий Витальевич – д.м.н., профессор института урологии и репродуктивного здоровья ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: 119991 г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

Насибуллин Ильдар Марсович – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nim_76@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Качество жизни пациентов после радикальной цистэктомии с кондуитной и ортотопической деривацией мочи [Электронный ресурс] / М.И. Коган [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – №5. URL:<http://s.siteapi.org/7bd21d3a35e453b.ru/docs/f50e1tnhelko4gokosk4skg4sckoco> (дата обращения: 18.03.2021).
2. Отдаленные послеоперационные осложнения после радикальной цистэктомии и уродеривации в одиночном центре [Электронный ресурс] / О.Н. Васильев [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – №5. URL:<http://s.siteapi.org/7bd21d3a35e453b.ru/docs/f50e1tnhelko4gokosk4skg4sckoco> (дата обращения: 18.03.2021).
3. Acute kidney injury following radical cystectomy and urinary diversion: predictors and associated morbidity / Y.Osman [et al.] // *IntBraz J Urol.* – 2018. – Vol.44, №4. – P. 726-733.
4. Incidence and Risk Factors of Acute Kidney Injury after Radical Cystectomy: Importance of Preoperative Serum Uric Acid Level / K.W. Joung [et al.] // *Int J Med Sci.* – 2015. – Vol.12, № 7. – P. 599-604.
5. Matrix Metalloproteinases in Renal Diseases: A Critical Appraisal / O. Zakiyanov [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2019. – Vol.44, № 3. – P. 298-330.
6. Khwaja, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury / A. Khwaja // *Nephron Clinical Practice.* – 2012. – Vol.120, № 4. – P. 179-184.
7. Macrophage phenotype controls longterm AKI outcomes - Kidney regeneration versus atrophy / M. Lech [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. – Vol.25, № 2. – P. 292-304.
8. Zuk, A.Acute Kidney Injury / A. Zuk, J.V. Bonventre // *Annu. Rev. Med.* – 2016. – Vol.67. – P. 293-307.
9. Progression after AKI: understanding maladaptive repair processes to predict and identify therapeutic treatments / D.P. Basile [et al.] // *J. Am. Soc.Nephrol.* – 2016. – Vol.27, № 3. – P. 687-697.

REFERENCES

1. Kogan MI, Ivannikov VV, Vasil'evON, Perepechai VA. Kachestvo zhizni patsientov posle radikal'noi tsistektomii s konduitnoi i ortotopicheskoj derivatsiei mochi [Elektronnyiresurs] (Quality of life of paiens after radical cystectomy with conduit and orthotopic urine derivation). *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2019;(5).URL:<http://s.siteapi.org/7bd21d3a35e453b.ru/docs/f50e1tnhelko4gokosk4skg4sckoco> (data obrashcheniya: 18.03.2021). (InRuss)
2. Vasil'ev ON, Kogan MI, Perepechai VA, Ivannikov VV. Otdalennye posleoperatsionnye oslozhneniya posle radikal'noi tsistektomii i uroderivatsii v odinochnom tsentre [Elektronnyiresurs] (Long- term postoperative complications after radical cystectomy and urinary derivation in a single center). *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2019;(5).URL:<http://s.siteapi.org/7bd21d3a35e453b.ru/docs/f50e1tnhelko4gokosk4skg4sckoco> (data obrashcheniya: 18.03.2021). (In Russ).
3. Osman Y., Harraz A.M., El-Halwagy S., Laymon M., Mosbah A., Abol-Enein H., Shaaban A.A. Acute kidney injury following radical cystectomy and urinary diversion: predictors and associated morbidity. *IntBraz J Urol.* 2018 ;44(4):726-733. (In English).DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0283
4. Joung K.W., Choi S.S., Kong Y.G., Yu J., Lim J., Hwang J.H., Kim Y.K. Incidence and Risk Factors of Acute Kidney Injury after Radical Cystectomy: Importance of Preoperative Serum Uric Acid Level. *Int J Med Sci.* 2015;12(7):599-604. (In English). doi:10.7150/ijms.12106
5. Zakiyanov O., Kalousová M., Zima T., Tesaf V. Matrix Metalloproteinases in Renal Diseases: A Critical Appraisal *Kidney Blood Press. Res.* 2019;44:298–330. (In English). DOI: 10.1159/000499876
6. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice* 2012; 120(4):179–184. (In English). DOI: 10.1159/000339789
7. Lech M., Grobmayr R., Ryu M., Lorenz G., Hartter I., Mulay S.R., Susanti H.E., Kobayashi K.S., Flavell R.A., Anders H.J. Macrophage phenotype controls longterm AKI outcomes - Kidney regeneration versus atrophy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25(2):292-304. (In English). DOI: 10.1681/ASN.2013020152)
8. Zuk A., Bonventre J.V. Acute Kidney Injury. *Annu.Rev. Med.* 2016;67:293-307. (In English). DOI: 10.1146/annurev-med-050214-013407
9. Basile D.P., Bonventre J.V., Mehta R, Nangaku M., Unwin R., Rosner M.H., Kellum J. A., Ronco C. Progression after AKI: understanding maladaptive repair processes to predict and identify therapeutic treatments. *J. Am. Soc.Nephrol.* 2016; 27(3):687-697. (In English). DOI: 10.1681/ASN.2015030309.

С.В. Соколов¹, В.П. Соколов³, Г.Р. Баязитова³, И.З. Салимгареев²,
М.О. Логинов², Д.Р. Мушарапов³, К.А. Пушкарева³, М.А. Нартайлаков³
**НОВЫЙ СПОСОБ ДЕКОМПРЕССИИ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ
У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, ВЫЗВАННОЙ
ПРОКСИМАЛЬНЫМ БЛОКОМ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ**

¹ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа

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

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

Актуальность. Хирургическая помощь при механической желтухе в условиях поражения печени является крайне рискованной и может привести к гибели пациента. Послеоперационная летальность таких пациентов достигает 5,6-6,3%. В связи с этим необходимо на первом этапе лечения обеспечить адекватную декомпрессию желчных протоков хирургическим, эндоскопическим или антеградным чрескожным способами. В настоящее время широкое применение получили чрескожные, чреспеченочные, рентгеноэндобилиарные методы лечения, которые относятся к малоинвазивной хирургии, что позволяет значительно снизить частоту послеоперационной летальности.

Цель исследования: сравнение результатов рентгеноэндобилиарной декомпрессии желчевыводящих путей при механической желтухе, выполненной традиционным интервенционным способом и разработанным нами новым методом.

Материал и методы. Для предотвращения восходящего холангита нами был разработан способ наружновнутреннего дренирования желчных протоков у больных с механической желтухой, вызванной проксимальным блоком желчных путей, без низведения дренажа в двенадцатиперстную кишку. Проведена декомпрессия желчевыводящих путей 75 пациентам с обтурационной желтухой. В 69 случаях использовался традиционный интервенционный способ. Новым методом у 6 пациентов проведено дренирование желчных путей с блоком проксимальной части желчевыводящих протоков.

Заключение и выводы. Предложенный нами способ обеспечивает пассаж желчи в двенадцатиперстную кишку без разрушения клапана Одди. Сохранный сфинктер Одди в полной мере выполняет свою функцию, препятствует распространению восходящей инфекции и как следствие способствует снижению частоты развития регургитационного холангита при наружновнутреннем дренировании желчных путей.

Ключевые слова: механическая желтуха, проксимальный блок желчных путей, лечение, чрескожное чреспеченочное дренирование.

S.V. Sokolov, V.P. Sokolov, G.R. Bayazitova, I.Z. Salimgareyev,
M.O. Loginov, D.R. Musharapov, K.A. Pushkareva, M.A. Nartaylakov
**A NEW METHOD OF BILE DUCTS DECOMPRESSION
IN PATIENTS WITH MECHANICAL JAUNDICE
CAUSED BY PROXIMAL BLOCK OF BILE DUCTS**

Relevance. Surgical care for mechanical jaundice under conditions of liver damage is extremely risky and can lead to the death of the patient. Postoperative mortality in such patients can reach 5.6-6.3%. In this regard, it is necessary at the first stage of treatment to ensure adequate decompression of the bile ducts by surgical, endoscopic or antegrade percutaneous methods. Among the latter, percutaneous transhepatic X-ray endobiliary methods of treatment are widely used. These methods refer to minimally invasive surgery, which can significantly reduce the frequency of postoperative mortality.

The aim of the study was to compare the results of X-ray endobiliary decompression of the biliary tract in mechanical jaundice, performed by the traditional interventional method and the new method developed by us.

Material and methods. To prevent ascending cholangitis, we developed a method for external-internal drainage of the bile ducts in patients with mechanical jaundice caused by the proximal block of the bile ducts, without lowering the drainage into the duodenum. Decompression of the biliary tract was performed in 75 patients with mechanical jaundice. In 69 cases, the traditional interventional method was used. A new method was used to drain the bile ducts in 6 patients with a block of the proximal part of the bile ducts.

Conclusions. The proposed method provides passage of bile into the duodenum without destroying the Oddi valve. The preserved sphincter of Oddi fully fulfills its function and prevents the spread of ascending infection, and as a result - helps to reduce the frequency of regurgitation cholangitis during external-internal drainage of the bile ducts.

Key words: mechanical jaundice, block of the biliary tract, treatment, percutaneous transhepatic drainage.

По данным Гальперина Э.И. [1,2] до 10% пациентов в мире нуждаются в лечении механической желтухи, что делает эту патологию актуальной проблемой абдоминальной хирургии. В условиях механической желтухи из-за возникающего поражения печени и холангита хирургическая помощь является крайне рискованной и может привести к гибели пациента. Послеоперационная летальность таких пациентов может достигать 5,6-6,3%, а на фоне опухолевой желтухи – 10,6-25,7% [3,4].

Оперативное лечение при наличии выраженной механической желтухи влечет за собой высокие риски различных осложнений с летальностью, достигающей до 50%. Гораздо ниже частота осложнений и летальности после хирургических вмешательств, проведенных на фоне устранения механической желтухи. Этим обусловлена необходимость срочной декомпрессии желчевыводящих путей и устранения механической желтухи хирургическим, эндоскопическим или антеградным чрескожным способами [3-6].

Декомпрессия желчных протоков наиболее эффективна при проведении чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХС).

Чрескожное чреспеченочное наружновнутреннее дренирование на современном этапе развития рентгенохирургии является эффективным и безопасным методом. Дренирование билиарной системы для устранения протоковой гипертензии может выполняться как первый этап перед хирургическим вмешательством, так и как самостоятельный способ лечения особенно с паллиативной целью [7,8].

Интервенционный метод декомпрессии билиарной системы превосходит хирургический как по меньшей травматичности, так и по частоте развития осложнений [10,11]. Он относится к малоинвазивной хирургии и позволяет значительно снизить частоту послеоперационной летальности. Частота развития осложнений после данного вмешательства колеблется от 7 до 53% [2]. Одним из таких осложнений является холангит, который наблюдается у 0,7-28% больных [1,2,12]. Вероятным фактором развития холангита при выполнении чрескожного чреспеченочного наружновнутреннего дренирования билиарной системы является травмирование клапана Одди при проведении дистального конца дренажного катетера в двенадцатиперстную кишку, что влечет за собой заброс ее содержимого в общий желчный и общий печеночный протоки. Возникновению восходящего холангита способствуют: снижение функций большого дуоденального сосочка, дискинезия двенадцатиперстной кишки, увеличение количества условно патогенной микрофлоры и снижение бактерицидных свойств желчи вследствие билиарной недостаточности [5,8,13].

Поэтому при коррекции механической желтухи у пациентов с проксимальным блоком желчевыводящих протоков актуальным представляется обеспечение пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку без разрушения клапана Одди.

Цель исследования: сравнить результаты рентгеноэндобилиарной декомпрессии желчевыводящих путей при механической желтухе, выполненной традиционным интервенционным способом и разработанным нами новым методом.

Материал и методы

Проведена рентгенохирургическая декомпрессия желчевыводящих путей у 75 пациентов с механической желтухой с блоком проксимальной части желчевыводящих протоков в Республиканской клинической боль-

нице им. Г.Г. Куватова. Дренирование желчных путей проводилось традиционным интервенционным способом у 69 пациентов, предложенным нами методом – у 6. На данный способ чрескожного чреспеченочного дренирования желчных путей был получен патент Российской Федерации на изобретение №2718276: «Способ наружновнутреннего дренирования желчных протоков у больных с механической желтухой, вызванной проксимальным блоком желчных путей, без низведения дренажа в двенадцатиперстную кишку» (дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 01 апреля 2020 г.). Выбор данной методики дренирования у этих пациентов был обусловлен наличием холангита.

У больных с механической желтухой с целью восстановления функции печени и нормализации гомеостаза на первом этапе необходимо выполнить декомпрессию желчевыводящих путей. Одним из принятых традиционных способов дренирования желчных протоков у больных с механической желтухой, вызванной блоком желчных путей, является выполнение наружновнутренней чрескожной чреспеченочной холангиостомии. После выполнения чрескожной чреспеченочной пункции желчевыводящих путей по средней подмышечной линии через обменный катетер до уровня стриктуры вводят J-проводник диаметром 0,038». По проводнику проводят поисковый катетер 6F, в который вводят тefлоновый проводник с изогнутым или прямым концом «TERRUMO». Осуществляют поиск остаточного канала обтурированного желчного протока. После его обнаружения с помощью катетера проводник проводят в остаточный канал обтурированного желчного протока и далее через сфинктер Одди в двенадцатиперстную кишку. По проводнику катетер низводят в двенадцатиперстную кишку. Tefлоновый J-проводник заменяют проводником Лундерквиста 0,038», поисковый катетер удаляют. По проводнику устанавливают дренажный катетер типа pig-tail таким образом, чтобы его дистальный конец находился в двенадцатиперстной кишке, а боковые отверстия по ходу дренажного катетера не выходили за пределы желчных протоков [9,14].

Оценку эффективности традиционного и предложенного нами методов осуществляли по анализу микрофлоры желчи [9], полученной в момент чрескожного чреспеченочного антеградного дренирования желчных протоков, а также на 3-и и 7-е сутки после декомпрессии желчного дерева.

Математико-статистический анализ данных был осуществлен нами посредством программы Microsoft Office Excel 2007. Был произведен расчет средних величин и стандартных отклонений ($M \pm Sd$). Для оценки достоверности различий между сравниваемыми средними величинами с нормальным распределением выборки использовался критерий Стьюдента (t). В тех случаях, когда распределение признака не подчинялось нормальному закону распределения, применялся критерий Фишера (Z).

Результаты и обсуждение

В клинической практике при применении методики наружновнутреннего дренирования с низведением дренажного катетера в двенадцатиперстную кишку при бактериологическом исследовании внутрипротоковой желчи уже на 3-и сутки отмечается рост условно-патогенной флоры даже у тех пациентов, у которых сразу после дренирования желчных протоков бактерии в протоковой желчи не были обнаружены.

У пациентов с нарушением функций печени вследствие развития механической желтухи происходит снижение защитных свойств иммунной системы. Это способствует развитию инфекционных осложнений, возбудителем которых является условно-патогенная микрофлора в виде *Enterococcus* spp. Объясняется это восходящей инфекцией желчевыводящих путей через транспеченочный наружновнутренний дренаж. Также на третьи сутки после установки транспеченочного дренажа в билиарную систему при бак-

териологическом посеве желчи достоверно увеличивается количество *Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas aeruginosa* - грамотрицательная аэробная палочка, относится к условно-патогенной микрофлоре у здоровых людей. В условиях иммунодефицита у пациентов с механической желтухой развивается нозокомиальная инфекция вызванная синегнойной палочкой.

Бактериологическое исследование желчи было проведено у 69 больных, которым декомпрессия желчных протоков была выполнена традиционным интервенционным способом. Показанием для проведения исследования были: наличие клиники холангита или его клинико-лабораторных признаков; явления персистирующего холангита после выполнения антеградного чрескожного дренирования; определение чувствительности микрофлоры для подбора адекватной антибактериальной терапии.

Бактериологическое исследование желчи проводилось на 1-е, 3-и и 7-е сутки после антеградного рентгеноэндобилиарного вмешательства (табл. 1).

Бактериограммы желчи, взятой при проведении дренирования, были положительными у 42 (60,9%) из 69 больных. Из желчи выделены следующие микроорганизмы: *Escherichia coli* – 18,8%, *Klebsiella* spp. – 17,4%, *Pseudomonas aeruginosa* – 7,2%, *Enterococcus* spp. – 5,8%, *Streptococcus* spp. – 5,8%, *Enterobacter* spp. – 2,9%, *Candida tropicalis* – 1,4%, *Proteus* spp. – 1,4%. В 27 (39,1%) случаях роста бактерий не отмечалось.

Таблица 1

Данные бактериологических исследований желчи при наружновнутреннем дренировании

Виды микроорганизмов	При дренировании		На 3-и сутки после дренирования		На 7-е сутки после дренирования	
	кол-во случаев	%	кол-во случаев	%	кол-во случаев	%
<i>Klebsiella</i> spp.	12	17,5	4	5,8	-	-
<i>Escherichia coli</i>	13	18,8	6	8,7	1	1,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	7,3	10	14,5	12	17,5
<i>Enterococcus</i> spp.	4	5,8	14	20,3	20	29,0
<i>Enterobacter</i> spp.	2	2,9	2	2,9	1	1,4
<i>Streptococcus</i> spp.	4	5,8	-	-	-	-
<i>Candida tropicalis</i>	1	1,4	-	-	-	-
<i>Proteus</i> spp.	1	1,4	1	1,4	1	1,4
Без роста	27	39,1	32	46,4	34	49,3
Всего проведено посевов	69	100	69	100	69	100

Исследования показали, что при посеве желчи при дренировании желчных протоков чаще всего определяются *Klebsiella* spp. и *Escherichia coli*. *Klebsiella* spp. была выявлена в 12 случаях, при этом титр микробных тел составил $4,5 \pm 0,03$ КОЕ/мл. *Escherichia coli* определялась в 13 случаях. Ее средний титр микробных тел составил $4,65 \pm 0,13$ КОЕ/мл. Эти микроорганизмы составляют нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта.

Являясь условно-патогенной микрофлорой кишечника, они препятствуют развитию патогенных микроорганизмов.

На третьи сутки после выполнения чрескожной чреспеченочной холангиостомии и установки дренажной системы изменялся бактериологический состав желчи. Достоверно уменьшалась частота обнаружения *Klebsiella* spp. до 4 случаев ($\phi^*_{\text{мп}}=2,203$, $p < 0,05$). Титр микробных тел оставался неиз-

менным – $4,2 \pm 0,15$ КОЕ/мл. На седьмые сутки при посеве желчи на флору обсемененности бактериями *Klebsiella* spp. не выявлено.

На третьи сутки декомпрессии желчных протоков частота обнаружения *Escherichia coli* достоверно снизилась до 6 случаев ($\varphi^*_{эмп}=1,75$, $p < 0,05$). Титр микробных тел остался на том же уровне – $4,46 \pm 0,03$ КОЕ/мл. На седьмые сутки после функционирования дренажной системы бактерия *Escherichia coli* была выявлена в 1 случае. Отмечалось уменьшение титра микробных тел – $2,5 \pm 2,23$ КОЕ/мл.

Сразу после чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков синегнойная палочка была выявлена в 5 случаях. Титр микробных тел составил $4,25 \pm 0,31$ КОЕ/мл. На третий день после начала декомпрессии частота выявления *Pseudomonas aeruginosa* увеличилась до 10 случаев, но достоверно не отличалась от предыдущих данных ($\varphi^*_{эмп}=1,129$, $p > 0,05$). Титр микробных тел составил $4,78 \pm 0,1$ КОЕ/мл. Однако на седьмые сутки частота обнаружения *Pseudomonas aeruginosa* возросла до 12 случаев и имела достоверное отличие от предыдущего значения ($\varphi^*_{эмп}=1,898$, $p < 0,05$).

При изучении штаммов *Enterococcus* spp. на момент установки транспеченочного дренажа частота их выявления составила 4 случая со средним титром микробных тел $3,77 \pm 0,37$ КОЕ/мл. На третьи сутки бактериальное исследование показало значительное увеличение частоты обнаружения *Enterococcus* spp. – 14 случаев ($\varphi^*_{эмп}=2,637$, $p < 0,001$). Средний титр микробных тел составил $4,86 \pm 0,12$ КОЕ/мл.

Таким образом, на третьи сутки после начала декомпрессии билиарной системы снижается количество условно-патогенной микрофлоры в виде *Klebsiella* spp и *Escherichia coli*, а частота обнаружения нозокомиальной инфекции *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus* spp. повышается.

Enterococcus spp являются условно-патогенной микрофлорой слизистой оболочки

желудочно-кишечного тракта и факультативным анаэробом, который является вторым возбудителем после *Escherichia coli* по частоте развития нозокомиальной инфекции. По данным литературы *Enterococcus* spp. является представителем раневой инфекции после операций на органах брюшной полости. У пациентов с нарушением функций печени на фоне механической желтухи в условиях иммунодефицита чаще развивается условно-патогенная микрофлора в виде *Enterococcus* spp. Причиной этого является восходящий путь инфицирования желчевыводящих протоков через транспеченочный наружновнутренний дренаж. Также при посеве желчи на седьмые сутки после установки транспеченочного дренажа характерно достоверное увеличение *Pseudomonas aeruginosa*.

Предлагаемый нами способ лечения обеспечивает снижение частоты развития холангита при наружновнутреннем дренировании желчных путей за счет исключения травмирования сфинктера Одди и предотвращает заброс кишечного содержимого в желчные протоки с развитием восходящей инфекции.

Наш новый способ подразумевает выполнение всех этапов установки дренажного катетера, за исключением проведения дистальной части дренажной системы через сфинктер Одди в двенадцатиперстную кишку. Расположение дистальной части дренажной системы производится дистальнее блока желчных путей, но над сфинктером Одди. Данный способ дренирования желчных путей возможно использовать только у пациентов с блоком проксимальной и средней частей желчевыводящего дерева.

Декомпрессия желчной системы разработанным нами способом наружновнутреннего дренирования желчных протоков у больных с механической желтухой без низведения дренажа в двенадцатиперстную кишку была выполнена у 6 пациентов с блоком проксимальной и средней трети желчевыводящих путей (табл.).

Таблица 2

Данные бактериологических исследований желчи при дренировании желчных путей новым способом

Виды микроорганизмов	При дренировании		На 3-и сутки после дренирования		На 7-е сутки после дренирования	
	кол-во случаев	%	кол-во случаев	%	кол-во случаев	%
<i>Klebsiella</i> spp.	2	33,3	-	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	2	33,3	1	16,7	-	-
<i>Enterococcus</i> spp.	1	16,7	-	-	-	-
<i>Enterobacter</i> spp.	1	16,7	-	-	-	-
Без роста	-	-	5	83,3	6	100
Всего проведено посевов	6	100	6	100	6	100

По данным бактериологического исследования в двух случаях были обнаружены *Klebsiella* spp., титр микробных тел в среднем составил $4,5 \pm 0,03$ КОЕ/мл. *Escherichia coli* с титром микробных тел $4,65 \pm 0,13$ КОЕ/мл об-

наружены в 2 случаях. Штаммы *Enterococcus* spp и *Enterobacter* spp обнаружены по одному случаю. Титр микробных тел составил $3,75$ КОЕ/мл и $2,55$ КОЕ/мл соответственно. При посеве желчи на третьи сутки рост микроор-

ганизмов выявлен лишь в одном случае, а на седьмые сутки выявлено полное их отсутствие в холедохеальной желчи.

Анализ эффективности предложенного нами способа декомпрессии показал достоверное уменьшение частоты титра микробных тел нозокомиальных штаммов *Pseudomona aeruginosa* и *Enterococcus spp* ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, после применения разработанного нами способа дренирования желчных протоков в посевах желчи уже на третьи сутки отмечается отсутствие роста как условно-патогенной микрофлоры

Klebsiella spp желчевыводящего дерева, так и нозокомиальной инфекции в виде *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus spp.*, а на седьмые сутки – полное отсутствие всей микрофлоры.

Новый способ наружновнутреннего дренирования желчных протоков у больных с механической желтухой, вызванной проксимальным блоком желчных путей, без низведения дренажа в двенадцатиперстную кишку снижает частоту развития холангита за счет исключения травмирования сфинктера Одди, а также предотвращения заброса кишечного содержимого и восходящей инфекции.

Сведения об авторах статьи:

Соколов Сергей Владимирович – врач по рентгеноэндovasкулярным диагностике и лечению отделения РХМДиЛ №1 Республиканского кардиологического центра. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 96. E-mail: Dr.S.Sokolov@list.ru.

Соколов Владимир Петрович – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Баязитова Гузель Рафаэлевна – ассистент кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Салимгареев Ильдар Зуфарович – к.м.н., заведующий хирургическим отделением №1 Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

Логинов Максим Олегович – заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

Мушарапов Денис Разихович – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Пушкарева Камила Алексеевна – ординатор кафедры рентгеноэндovasкулярных диагностики и лечения ИДПО 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин, Э.И. Классификация тяжести механической желтухи / Э.И. Гальперин, О.Н. Момунова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – №1. – С.5-9.
2. Гальперин, Э.И. Механическая желтуха: состояние «мнимой стабильности», последствия «второго удара», принципы лечения / Э.И. Гальперин // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2011. – Т. 16, №3. – С. 16-25.
3. Диагностика и хирургическая тактика при синдроме механической желтухи / Ю.Л. Шевченко [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2008. – Т. 13, № 4. – С. 96-105.
4. Выбор метода хирургического лечения холецистохоледохолитиаза / Ю.Н. Коханенко [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2011. – Т 16, № 4. – С. 56-60.
5. Анализ осложнений антеградных рентгенодобилярных вмешательств у больных механической желтухой / М.А. Нартайлаков [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2017. – Т 12, № 4. – С. 9-13.
6. Хирургическая тактика при синдроме механической желтухи / Ю.Л. Шевченко [и др.] // *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. – 2009. – Т 4, №1. – С. 10-13.
7. Зюбина, Е.Н. Хирургическое лечение доброкачественной непроходимости желчных протоков: дисс. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2008. – 324 с.
8. Минушкин, О.Н. Диагностика и лечение функциональных расстройств билиарного тракта / О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский // *Российский медицинский журнал. Гастроэнтерология*. – 2010. – Т 18, №4. – С. 277.
9. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза / В.Т. Ивашкин В.Т [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2015. – №2. – С. 41-57.
10. Особенности клинических признаков различных типов билиарного сладжа / Ю.С. Гуленченко [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. Приложение. – 2015. – № 25 – С. 85.
11. Актуальность терапии пациентов с билиарным сладжем / И.В. Маев, Ю.С. Гуленченко [и др.] // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2013. – №1 – С. 3-10.
12. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis / G.M. Hirschfield [et al.] // *J Hepatol*. – 2017. – Vol. 67, №1. – P. 145-172.
13. Uraikov, Sh.T. Diagnostics and treatment of mechanical jaundice on the background of liver cirrhosis / Sh.T. Uraikov, L.R. Kenjaev // *International Scientific Journal Theoretical & Applied Science*. – 2020. – Vol.87. – №7. – P. 432-435.
14. Moole, H. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review / H. Moole, M. Bechtold, S.R. Puli // *World journal of surgical oncology*. – 2016. – Vol.14. – №1. – P.182.

REFERENCES

1. Gal'perin E.I., Momonova O.N. Klassifikatsiya tyazhesti mekhanicheskoy zheltuhi Hirurgiya. ZHurnal im. N.I. Pirogova. 2014.;(1):2-5. (In Russ).
2. Gal'perin, E.I. Mekhanicheskaya zheltuha: sostoyanie «mnimoy stabil'nosti», posledstviya «vtorogo udara», principy lecheniya *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. 2011; 16 (3): 16–25. (In Russ).
3. SHEVCHENKO YU.L. Diagnostika i hirurgicheskaya taktika pri sindrome mekhanicheskoy zheltuhi *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. 2008; 13(4): 96-105. (In Russ).
4. Kohanenko YU.N. Vybor metoda hirurgicheskogo lecheniya holecistoholedoholitiaza *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. 2011;16 (4): 56-60. (In Russ).
5. Nartajlakov M.A. Analiz oslozhnenij antegradnyh rentgenendobiliarnykh vmeshatel'stv u bol'nyh mekhanicheskoy zheltuhoy *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2017; 12 (4): 9-13. (In Russ).

6. Shevchenko YU.L. Hirurgicheskaya taktika pri sindrome mekhanicheskoy zheltuhi Vest. nac. med. hir. centra im. N.I. Pirogova. 2009; 4 (1): 10–13. (In Russ).
7. Zyubina, E.N. Hirurgicheskoe lechenie dobrokachestvennoj neprohodimosti zhelchnyh protokov: Diss... d-ra med. nauk. — Volgograd, 2008. — 324 s. (In Russ).
8. Minushkin, O.N., Maslovskij L.V. Diagnostika i lechenie funktsional'nyh rasstrojstv biliarnogo trakta RMZH. Gastroenterologiya. 2010; 18(4): 277. (In Russ).
9. Ivashkin V.T. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoy asociacii i Rossijskogo obshchestva po izucheniyu pecheni po diagnostike i lecheniyu Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2015; (2): 41–57. (In Russ).
10. Gulenchenko YU.S. Osobennosti klinicheskikh priznakov razlichnyh tipov biliarnogo sladzha Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. Prilozhenie. 2015.; (25): 85. (In Russ).
11. Maev I.V., Gulenchenko YU.S. Aktual'nost' terapii pacientov s biliarnym sladzhem Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2013;(1): 3–10. (In Russ).
12. Hirschfield G.M. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis J Hepatol. 2017; 67(1): 145–172.
13. Urakov Sh.T., Kenjaev L.R. Urakov, Sh.T. Diagnostics and treatment of mechanical jaundice on the background of liver cirrhosis International Scientific Journal Theoretical & Applied Science. 2020.;87(7):. 432–435.
14. Moole H., Bechtold M., Puli S.R. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review World journal of surgical oncology. 2016;.14(1):182.

УДК 616-01/09

© Коллектив авторов, 2021

Л.В. Волевач, А.Ш. Нафикова, Л.В. Габбасова,
Р.Д. Гурьев, Н.А. Демидова, Т.С. Загидуллин
**БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ И ТЕМП СТАРЕНИЯ
ПРИ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Цель исследования: изучить биологический возраст и темп старения пациентов с учетом характера нарушений в желчевыводящей системе и длительности заболевания.

Материал и методы. Основная группа больных представлена следующими подгруппами: 1-я подгруппа 52 пациента с дисфункцией желчевыводящих путей; 2-я подгруппа 76 пациентов с хроническим некалькулезным холециститом; и 3-я подгруппа 54 пациента с желчнокаменной болезнью. Контрольная группа состояла из 49 здоровых людей без патологии желчевыводящих путей. У обследуемого контингента биологический возраст определен «амбулаторным» методом по методике (В.П. Войтенко с соавт.).

Результаты и обсуждение. Значимые изменения по критериям биологического возраста выявлены у пациентов с желчевыводящей патологией, у которых продолжительность заболевания составляет десять лет ($11,19 \pm 1,04$ года). Значение биологического возраста пациентов основной группы выше, чем у лиц контрольной группы на $4,62 \pm 0,7$ ЕД ($p < 0,001$). Представленные изменения биологического возраста пациентов взаимосвязаны с нарушениями желчевыводящей системы.

Заключение. Изучение критериев биологического возраста и темпа старения пациентов с заболеваниями желчевыводящей системы показало взаимосвязь возраста с длительностью заболевания и со степенью поражения желчевыводящей системы пациента.

Ключевые слова: биологический возраст, хронический некалькулезный холецистит, желчно-каменная болезнь, дисфункция желчевыводящих путей, длительность заболевания.

L.V. Volevach, A.Sh. Nafikova, L.V. Gabbasova,
R.D. Gur'ev, N.A. Demidova, T.S. Zagidullin
**BIOLOGICAL AGE AND RATE OF AGING IN CASE
OF PATHOLOGY OF BILIARY SYSTEM**

Purpose: to study the biological age and the rate of aging, taking into account the nature of disorders in the biliary system and the duration of the disease.

Material and methods. The main group is represented by the following subgroups: patients with biliary dysfunction – 52 people, patients with chronic non-calculous cholecystitis – 76 people and with cholelithiasis – 54 people. The control group consisted of 49 healthy people with no biliary pathology. The biological age of the surveyed contingent was determined by the "outpatient" method according to the method of V.P. Voitenko et al.

Results and discussion. Significant changes according to the criteria of biological age were revealed in patients with biliary pathology, in whom the duration of the disease was ten years ($11,19 \pm 1,04$ years). The value of biological age in this group is higher than that of individuals from the control group by $4,62 - 0,7$ U ($p < 0,001$). It was revealed that the studied results of biological age are interconnected with disorders in the biliary system of the patient.

Conclusions. The study of the criteria for the biological age and the rate of aging of patients with diseases of the biliary system showed a relationship with the duration of the disease and with the degree of damage in the biliary system of the patient.

Key words: biological age, chronic non-calculous cholecystitis, cholelithiasis, biliary tract dysfunction, disease duration.

В настоящее время изучение критерия биологического возраста (БВ) является актуальной проблемой. Биологический возраст рассматривают как системный процесс в ходе старения организма, позволяющий оценить сте-

пень его жизнеспособности и биологических возможностей [1,2,3].

При изучении БВ рассматривается теоретический вопрос о совокупности факторов риска, которые обуславливают возрастные

изменения жизнеспособности организма. Изменение темпа старения является важным практическим аспектом БВ [4,5]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) изучение показателей БВ считается значимым диагностическим методом, который дает возможность определить степень темпа старения человека, с учетом его трудовой деятельности и образа жизни [6]. Следовательно, установление показателей БВ позволит дать количественные оценки в профилактической и клинической медицине [7].

Цель исследования – изучить биологический возраст и темп старения у лиц молодого возраста с учетом характера нарушений желчевыводящей системы и длительности течения заболевания.

Материал и методы

Критерий биологического возраста пациентов определяли при различных изменениях в желчевыводящей системе (ЖВС). С учетом характера патологии ЖВС все пациенты были разделены на 3 подгруппы. 1-ю подгруппу составили 52 пациента с дисфункцией желчевыводящих путей (ДЖВП), 2-ю – 76 пациентов с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ), 3-ю – 54 пациента с желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Все три подгруппы в совокупности составили основную группу исследования.

Контрольная группа (КГ) включала 49 человек без патологии ЖВС с высоким уровнем здоровья.

Группы обследуемых были сопоставимы по полу и возрасту. Мужчин – 40,7%, женщин – 59,3%, пациенты в возрасте 18-29 лет составили 53,2%, 30-45 лет – 46,8%. Диагнозы были верифицированы: ДЖВП в соответствии с IV Римским консенсусом (2016) [8,9], ХНХ – со стандартом оказания медицинской помощи больным с холециститом [10], ЖКБ – с Клиническими рекомендациями РФ (2016) [11]. В работе был представлен критерий БВ (метод В.П. Войтенко с соавт.). Данный метод оценки БВ позволяет определять показатели у большого количества пациентов в амбулаторно-поликлинической практике (амбулаторный метод).

Использованы тесты для изучения БВ, которые включали в себя: артериальное давление систолическое (АДс – мм рт.ст.) и диастолическое (АДд – мм рт.ст.); пульсовое давление (АД_п – мм рт.ст.); скорость распространения пульсовой волны по артериальным сосудам (СРПВ Сэ и СРПВ См – м/с); продолжительность задержки дыхания после глубокого вдоха (ЗДвд – с) и глубокого выдоха (ЗДвдв –

с); аккомодация (А – диоптрий); слуховой порог или острота слуха (ОС – Гц); статистическая балансировка (СБ – с); масса тела (МТ – кг); рост тела (РТ – см); цифровой тест Векслера (ТВ – условные единицы); субъективная оценка здоровья (СОЗ – условные единицы (число правильно заполненных ячеек)), осуществляемая с помощью анкеты, включающей 29 вопросов. Вышеуказанные показатели входят в формулу для определения показателей БВ. После заполнения анкеты подсчитывалось общее число неблагоприятных ответов, которое может колебаться от 0 до 29, и эта величина входила в формулу для определения БВ.

Было проведено определение показателя биологического возраста – должного биологического возраста (БВ-ДБВ). Этот показатель указывает на темп старения. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета программ STATISTICA 10 и включала в себя подсчет средней арифметической и ее стандартной ошибки, для оценки достоверности различий средних и относительных величин критерия Стьюдента для независимых выборок показателей с нормальным распределением. Характер распределения количественных признаков оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова. Устанавливали вероятность возможной ошибки (p) в оценке результатов исследования. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$. Регрессионный анализ производили методом множественной линейной регрессии, где независимыми переменными были показатели БВ, а в качестве зависимой переменной вносили показатель календарного возраста. Нами была оценена информативность методики в целом, а также значимость отдельных показателей для определения БВ. При изучении полученного уравнения регрессии ставилась цель сравнения коэффициентов уравнения, полученных в ходе настоящего исследования, с предложенным в литературных источниках. Данное исследование проведено в соответствии с нормами Хельсинкской декларации и Положением локального этического комитета Башкирского государственного медицинского университета.

Результаты и обсуждение

В исследовании показатель темпа старения (БВ-ДБВ) был изучен в каждой подгруппе пациентов с учетом продолжительности заболевания ЖВС. Было выявлено, что темп старения в большей степени изменен у пациентов, у которых в анамнезе заболевание длилось более десяти лет, что составило $11,19 \pm 1,04$ года. При продолжительности заболевания ЖВС до 3-х лет, критерий темпа

старения составил $1,16 \pm 0,46$ года. Выявлено значимое постарение пациентов с продолжительностью болезни ЖВС 3-6 лет. Отличие между БВ и должным биологическим возрастом (ДБВ) доходило до $5,07 \pm 1,42$ года. При продолжительности заболевания ЖВС до 6-10 лет этот показатель составил $5,78 \pm 1,39$ года с дальнейшим увеличением до $11,19 \pm 1,04$ года.

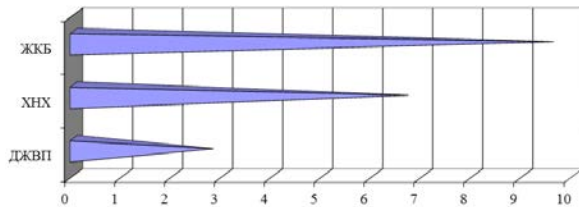


Рис. Показатели темпов старения (БВ-ДБВ) в основной группе по критериям БВ (M±m)

Нами проанализирован темп старения в зависимости от продолжительности течения заболевания по критериям БВ в изучаемых подгруппах пациентов: ДЖВП – $2,77 \pm 1,19$ года, ХНХ – $6,68 \pm 1,24$ года, ЖКБ – $9,59 \pm 1,0$ год. В изучаемых группах продолжительность бо-

лезни ЖВС относительно одинакова и варьировала от 8,61 года до 14 лет (см. рисунок).

В изучаемых группах пациентов были проанализированы показатели отличия темпа старения (БВ-ДБВ) в зависимости от продолжительности болезни ЖВС (см. таблицу). В результате анамнеза болезни у пациентов с патологией желчевыводящей системы (ЖВС), длящейся от 3-6 до 10 лет, показатель биологического – БВ-ДБВ должного возраста повысился от $8,4 \pm 1,42$ до $12,9 \pm 1,48$ года. У пациентов с ХНХ при длительности болезни 3-6 лет показатель БВ-ДБВ составил $5,24 \pm 2,17$ года. Темпы старения пациентов при продолжительности заболевания ЖВС 7-10 лет составил $5,34 \pm 1,88$ года, а при длительности более 10 лет – $11,28 \pm 2,24$ года. У пациентов с ДЖВП получены следующие данные: БВ-ДБВ при продолжительности болезни 3-6 лет – $1,21 \pm 2,36$ года, 7-10 лет – $2,46 \pm 4,57$ года, более 10 лет – $3,77 \pm 1,32$ года. В группе контроля показатель темпа старения равен $0,88 \pm 0,97$, что отличалось от основной группы.

Таблица

Показатель темпа старения в исследуемых группах в зависимости от длительности течения заболевания (M±m)

Нозология	БВ-ДБВ	Продолжительность заболевания, лет							
		до 3		3-6		7-10		свыше 10	
		кол-во	БВ-ДБВ	кол-во	БВ-ДБВ	кол-во	БВ-ДБВ	кол-во	БВ-ДБВ
ДЖВП (n=52)	$2,77 \pm 1,19$	4	$0,98 \pm 0,53$	15	$1,21 \pm 2,36$	12	$2,46 \pm 4,57$	21	$3,77 \pm 1,32$
ХНХ (n=76)	$6,68 \pm 1,24$	7	$1,30 \pm 0,72$	13	$5,24 \pm 2,17$	31	$5,34 \pm 1,88$	25	$11,28 \pm 2,24$
ЖКБ (n=54)	$9,59 \pm 1,00$	22	$1,23 \pm 0,63$	12	$8,38 \pm 1,42$	14	$8,8 \pm 2,37$	6	$12,9 \pm 1,48$
КГ (n=49)	$0,88 \pm 0,97$	-	-	-	-	-	-	-	-

Заключение. Таким образом, изучение показателей БВ и БВ-ДБВ (темпы старения) у пациентов с патологией билиарной системы в сопоставлении с длительностью течения процесса показывает, что наличие изменений в ЖВС пациента влияет на процессы старения в

целом. У пациентов с ЖКБ наиболее выражено отрицательное влияние на БВ при длительности течения заболевания более 10 лет. Полученные данные целесообразно учитывать в лечебно-профилактической деятельности врачей различных специальностей [12,13].

Сведения об авторах статьи:

Волевач Лариса Васильевна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: larisa_volevach@mail.ru.

Нафикова Айгуль Шаукатовна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aibolit1982@yandex.ru.

Габбасова Лилия Вадимовна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: liligab@yandex.ru.

Гурьев Ростислав Дмитриевич – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rostik@ufanet.ru.

Демидова Надежда Александровна – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nad_dem@mail.ru.

Загидуллин Тимур Салаватович – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timurzagi@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самородская, И.В. Биологический возраст и скорость старения как фактор развития неинфекционных заболеваний и смертности / И.В. Самородская, М.А. Старинская // Профилактическая медицина. – 2016. – Т.19, №5. – С. 41-46.
2. The plasma metabolome as a predictor of biological aging in humans / L.C. Johnson [et al.] // Geroscience. – 2019. – Vol. 41, №6. – P. 895-906.
3. Biological age as an index of human health level, aging and ecological well-being / V.N. Krut'ko [et al.] // Aviakosm Ekolog Med. – 2014. – Vol. 48, №3. – P. 12-19.
4. Сравнение некоторых показателей, характеризующих биологический возраст / Е.М. Рослякова [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 4-2. – С. 430-431.
5. Касаткина, Ю.И. Сравнительная характеристика методик по определению биологического возраста человека по В.П. Войтенко и по А.Г. Горелкину [Электронный ресурс] / Ю.И. Касаткина, Е.А. Петрова // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – №5. URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=18656> (дата обращения 19.04.2021).

6. Характеристика биологического возраста женщин-якуток разных возрастных групп [Электронный ресурс] / А.Б. Гурьева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23818> (дата обращения 19.04.2021).
7. Кононова, Н.Ю. Оценка биологического возраста и темпа старения у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н.Ю. Кононова, Т.Е. Чернышова, Р.М. Загртинова // Архив внутренней медицины. – 2017. – Т.7, №4. – С. 287-291.
8. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т.28, № 3. – С. 63-80.
9. Полунина, Т.Е. Дискинезия желчевыводящих путей. Римский консенсус IV / Т.Е. Полунина // Терапия. – 2017. – №6. – С. 100-112.
10. Гастроэнтерология. Стандарты медицинской помощи. Критерии оценки качества. Фармакологический справочник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 480 с.
11. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т.26, №3. – С. 64-80.
12. Взаимосвязи психоэмоционального состояния и биохимического состава желчи у лиц молодого возраста с билиарной патологией [Электронный ресурс] / Л.В. Волевач [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28314> (дата обращения 19.04.2021).
13. Личностно ориентированная образовательная программа у пациентов с желчевыводящей патологией / Л.В. Волевач [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – №2. – С. 79-83.

REFERENCES

1. Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A. Biological age and the rate of aging as a risk factor for non-communicable diseases and deaths. The Russian journal of preventive medicine. 2016;19(5):41-6 (in Russ.). doi: 10.17116/profmed201619541-46.
2. Johnson L.C. [et al.]. The plasma metabolome as a predictor of biological aging in humans. Geroscience. 2019;41(6):895-906 (in Engl.). doi: 10.1007/s11357-019-00123-w.
3. Krut'ko V.N. [et al.]. Biological age as an index of human health level, aging and ecological well-being. Aviakosm Ekolog Med. 2014;48(3):12-9. (in Russ.).
4. Roslyakova E.M. [et al.]. Sravnenie nekotorykh pokazatelei, kharakterizuyushchikh biologicheskii vozrast (Comparison of some indicators characterizing biological age). International journal of experimental education. 2015;(4-2):430-31. (in Russ.).
5. Kasatkina Y.I., Petrova E.A. Comparative characteristics of methods on the determination of the biological age of a person by V.P. Voytenko and by A.G. Gorelkin [Electronic resource]. European student scientific journal. 2018(5). URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=18656> (accessed 19.04.2021) (in Russ.). doi: 10.17513/msnv.18656.
6. Guryeva A.B. [et al.]. Characteristic of biological age of yakut women of different age groups. [Electronic resource]. Modern problems of science and education. 2015;(6). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23818> (accessed 19.04.2021) (in Russ.).
7. Kononova N.Yu., Chernyshova T.E., Zagrtidina R.M. Assessment of biological age and rate of aging of patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. Archive of internal medicine. 2017;7(4):287-91. (in Russ.). doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-287-291.
8. Ivashkin V.T. [et al.]. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(3):63-80. (in Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80.
9. Polunina T.E. Biliary dysfunction. Rome Consensus IV. Therapy. 2017;(6):100-12. (in Russ.).
10. Gastroenterologiya. Standarty meditsinskoi pomoshchi. Kriterii otsenki kachestva. Farmakologicheskii spravochnik (Gastroenterology. Medical standards. Quality assessment criteria. Formulary). Moscow: GEOTAR-Media. 2020. 480 p. (in Russ.).
11. Ivashkin V.T. [et al.]. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;26(3):64-80. (In Russ).
12. Volevach L.V. [et al.]. The relationship of emotional status and biochemical composition of bile in young patients with biliary pathology [Electronic resource]. Modern problems of science and education. 2018;(6). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28314> (accessed 19.04.2021) (in Russ.).
13. Volevach L.V. [et al.]. The personal oriented educational program in the management of patients with biliary pathology. Experimental and clinical gastroenterology. 2019;(2):79-83. (in Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-79-83.

УДК 616.3 – 06

© Коллектив авторов, 2021

И.Б. Фаткуллина, А.Ю. Лазарева, Ю.Н. Фаткуллина,
Н.А. Стеценко, Л.А. Садыкова, С.А. Галеева
**МЕКОНИАЛЬНО-ОКРАШЕННЫЕ ВОДЫ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

В статье представлен ретроспективный анализ течения беременности и перинатальных исходов у пациенток с мекониально-окрашенными водами.

Цель исследования: изучить особенности течения беременности и перинатальные исходы при мекониально-окрашенных водах.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 108 историй родов и обменных карт женщин в возрасте от 18 до 38 лет. Исследуемые были разделены по признаку наличия мекония в околоплодных водах на основную группу с мекониальными околоплодными водами и контрольную со светлыми водами. При анализе медицинской документации были выделены анамnestические, клинические, лабораторные и инструментальные факторы, которые могли оказать влияние формирование мекониальных околоплодных вод.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования было подтверждено, что мекониальная окраска околоплодных вод может быть маркером внутриутробной гипоксии плода, указывающим на увеличение удельного веса детей с низкой оценкой по шкале Апгар при рождении, нуждающихся в респираторной поддержке.

Ключевые слова: внутриутробная гипоксия, асфиксия новорожденного, меконий, мекониальная окраска вод, аспирационная пневмония.

I.B. Fatkullina, A.Yu. Lazareva, Yu.N. Fatkullina,
N.A. Stetsenko, L.A. Sadykova, S.A. Galeeva
**MECONIUM-STAINED LIQUOR: FEATURES OF PREGNANCY
AND LABOR AND PERINATAL OUTCOMES**

The article presents a retrospective analysis of the course of pregnancy and perinatal outcomes in patients with meconium-stained liquor.

Objective: to study the features of the course of pregnancy and perinatal outcomes with meconium-stained liquor.

Material and methods. A retrospective analysis of 108 birth histories and prenatal records of women aged 18 to 38 was carried out. The subjects were divided according to the presence of meconium in the amniotic fluid into the main group with meconium amniotic liquor and the control group with light water, respectively. When analyzing the medical records, a large number of anamnestic, clinical, laboratory and instrumental factors were identified that were related to the formation of meconium amniotic fluid.

Results and discussion. The study revealed that meconium staining of amniotic fluid can be a marker of intrauterine fetal hypoxia, indicating the increase in the proportion of children with a low Apgar score at birth, who, as a rule, need respiratory support.

Key words: intrauterine hypoxia, asphyxia of a newborn, meconium, meconium-stained liquor, aspiration pneumonia.

Младенческая смертность – это важнейший демографический показатель, характеризующий как социальное, так и экономическое благополучие государства в целом [4,6]. Несмотря на постоянное совершенствование методов фетального мониторинга, внутриутробная гипоксия и асфиксия новорожденного по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре причин перинатальных потерь (85%) [6,7]. Косвенным маркером внутриутробной гипоксии плода принято считать патологическую окраску околоплодных вод меконием [7]. Этиология появления первородного кала в амниотической жидкости не установлена и по сей день. Ряд исследователей связывают мекониальную окраску вод с гипоксией плода. Общеизвестно, что в условиях кислородного голодания кровотоков в сердце, головном мозге и надпочечниках поддерживается централизацией кровообращения и снижением кровоснабжения таких органов, как мышцы, кишечник, почки. Вазоконстрикция сосудов брыжейки кишечника вызывает усиление перистальтических движений и расслабление анального сфинктера, что сопровождается проникновением мекония в амниотическую жидкость [2]. Существуют также исследования, в которых выделение мекония рассматривается как физиологический процесс [7]. По литературным данным эвакуация первородного кала в амниотическую жидкость чаще происходит после 37 недель беременности, что этиологически обоснованно с процессами миелинизации нервных волокон, усилением влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и увеличением концентрации полипептидного гормона мотилина, который вырабатывается эпителием тонкого кишечника и является мощным стимулятором его моторики [4]. Сторонники того, что отхождение мекония в амниотическую жидкость – это физиологический процесс дефекации, в качестве доказательства своей теории приводят тот факт, что, несмотря на значительный процент родов с мекониаль-

ными водами, аспирация меконием была отмечена у небольшого количества детей [2,4]. На данный момент особый интерес представляют возможность прогнозирования мекониальной аспирации и выявления факторов, которые могут к ней привести [3,5].

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ РБ РД № 3 г. Уфы. Были ретроспективно проанализированы 108 историй родов и обменных карт женщин в возрасте 18–38 лет, родоразрешенных в ГБУЗ РБ РД № 3 г. Уфы в период с января 2016 по сентябрь 2018 гг. В качестве основной группы было выбрано 58 истории родов, основным признаком в которой было наличие в родах мекониальной окраски амниотической жидкости [6]. В качестве контрольной группы на данном этапе исследования было проанализировано 50 историй родов у условно здоровых пациенток, у которых околоплодные воды в родах были светлыми. При анализе историй родов нами был выделен ряд анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных факторов. Среди этих факторов при последующем анализе были идентифицированы только те, которые имели отношение к формированию мекониальных вод [1]. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 10.0 (Stat-SoftInc, США). Для сравнительного анализа номинальных признаков по независимым выборкам, для сравнения частот встречаемости определенного признака в выборке был использован критерий χ^2 . Для сравнения измеряемых в числовых значениях признаков в основной группе исследования и в контрольной группе использовали критерий Манна-Уитни. Статистическую значимость различий определяли при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин в группах был практически равным: $27,8 \pm 0,86$ года в основной группе и $27,06 \pm 0,86$ в контрольной. Сред-

ние показатели роста и массы тела пациенток составлял $164,18 \pm 0,78$ см и $77,645 \pm 1,6$ кг, $163,32 \pm 0,86$ см и $72,808 \pm 1,6$ кг в основной и контрольной группах соответственно, достоверных различий между этими показателями не было ($p=0,056$). Общая прибавка в весе во время беременности составила $10,379 \pm 0,9$ кг и $11,238 \pm 0,9$ кг соответственно в основной и контрольной группах, достоверные различия не выявлены ($p=0,054$). Был проанализирован паритет и социальный статус рожениц обеих групп, однако достоверных различий в этом выявлено не было. При исследовании паритета статистически значимых различий выявлено не было. В браке состояли 82% женщин основной группы и 86% женщин контрольной группы. При анализе экстрагенитальной заболеваемости наиболее часто в обеих группах встречалась анемия (24% в основной и 23% в контрольной группах) ($p=0,793$), далее – заболевания почек (7% в основной и 4,5% в контрольной группах) ($p=0,513$) и заболевания сердечно-сосудистой системы (2,3% в основной и 3% в контрольной группах) ($p=0,648$). Течение процесса гестации осложнилось в основной группе ранним токсикозом в 6% и 4% в основной и контрольной группах ($p=0,758$), угрозой прерывания беременности в первом и втором триместрах – 24% в основной и 15% в контрольной группах ($p=0,185$).

Отмечалось присоединение преэклампсии умеренной в 4% случаев в основной группе и в 6% в контрольной группе ($p=0,530$). случаев тяжелой преэклампсии не было в обеих группах. Были проанализированы и показатели ультразвуковых исследований, в 54% случаев в основной группе беременность осложнилась плацентарными нарушениями 1 степени, верифицированными доплерометрией кровотоков; в контрольной группе плацентарные нарушения выявлены в 34% случаев ($p=0,043$). Следует отметить, что задержка роста плода встречалась в основной группе лишь в 3% случаев, в контрольной – в 6% ($p=0,693$). Гестационный сахарный диабет встречался в основной группе в 7% случаев, в контрольной – в 3,5% ($p=0,228$). Проведено сравнение лабораторных показателей – общего анализа крови в группах. Установлены различия между количеством моноцитов в лейкоцитарной формуле. Так, соотношение моноцитов в основной группе составляет $7,018 \pm 2,4\%$, что достоверно ниже, чем в контрольной – $10,525 \pm 2,4\%$ ($p=0,044$). Моноциты являются одними из основных факторов клеточного иммунитета и обеспечивают фагоцитоз. Возможно более низкое содержание данных клеток у пациенток

основной группы обуславливает персистенцию инфекционных агентов. Эти данные согласуются с исследованиями, свидетельствующими о более высокой частоте перенесенных инфекционных заболеваний у женщин с меконияльно-окрашенными водами [1]. Беременные основной группы (48%) были госпитализированы в родильный дом до родов, а в контрольной группе 31% ($p=0,032$). Основными показаниями к госпитализации были плацентарные нарушения и гипоксия плода, а также тенденция к перенашиванию. Роды в головном предлежании произошли в основной группе в 95%, а в контрольной группе в 93% ($p=0,852$). Роды были срочные в основной группе в 87% случаев, в 13% запоздалые, в контрольной группе срочные в 97% случаев ($p=0,080$), запоздалые – в 3% ($p=0,028$).

Течение родов в основной группе осложнилось ранним излитием околоплодных вод в 43% случаев, в контрольной – в 28% ($p=0,104$). У 67% рожениц наблюдалась зеленая окраска околоплодных вод с самого начала родового акта, у 24% рожениц зеленые воды обнаружены в активной фазе родов, у остальных меконияльно-окрашенными были задние околоплодные воды. Частота развития слабости родовых сил составила в основной группе 28%, в контрольной – 19% ($p=0,239$). В основной группе был диагностирован патологический тип КТГ в первом периоде родов в 6% случаев, а сомнительный – в 4%. Похожая ситуация наблюдалась во втором периоде родов: 4% – сомнительный тип КТГ, патологический – в 6% родов. Что касается контрольной группы, то в первом периоде родов сомнительный тип КТГ диагностировался в 4% ($p=0,880$), а патологический тип – также в 4% ($p=0,773$), а во втором периоде – сомнительный тип КТГ в 4% родов ($p=0,880$), патологический тип не диагностировался ни разу ($p=0,103$).

Все женщины и основной, и контрольной групп были с низким риском перинатальных осложнений по шкале В.Е. Радзинского. Согласно данным диагностики околоплодных вод, по мере наступления родовой деятельности степень риска перинатальных осложнений значительно увеличивалась у женщин основной группы по сравнению с контрольной.

В активную фазу родов в основной и контрольной группах проводилось исследование лактата крови плода из предлежащей головки. У женщин основной группы с меконияльной окраской околоплодных вод, частота выявления ацидоза у плода (лактат свыше 4 ммоль/л) была в 2 раза выше, чем в контрольной. Имеются достоверные различия между оценкой новорожденного на 1- и 5-й минутах

по шкале Апгар. Оценку по шкале Апгар менее 6 баллов имели 32% детей основной группы, брадикардию при рождении, составляющую менее 120 в минуту – 26%, в контрольной соответственно 11% и 16% ($p=0,005$). Были проанализированы основные средние антропометрические показатели новорожденных у женщин обеих групп – масса и длина тела, окружности головы и груди. Статистически значимых различий выявлено не было.

Частота операций кесарево сечение составила в основной группе 73%, в контрольной – 37% ($p=0,001$) (см. рисунок).

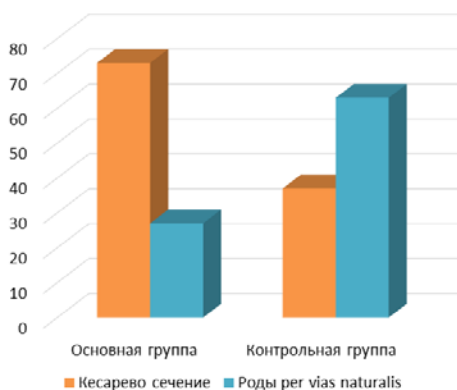


Рис. Частота родоразрешений путем операции кесарево сечение и через естественные родовые пути в основной и контрольной группах

Объем общей кровопотери в основной группе составил $336 \pm 1,2$ мл и $286 \pm 1,2$ мл. Это, вероятно, связано с тем, что в основной группе роды чаще заканчивались оперативным родоразрешением.

При морфологическом исследовании последствий от женщин основной группы выявлены гистологические маркеры хронической дисфункции плаценты различной степени тяжести в 87% случаев, у женщин контрольной группы – в 28% ($p=0,001$). В основной группе в 48% случаев дисфункция последа сочеталась с его воспалительными изменениями, в 3% случаев выявлен тромбоз пуповинных сосудов, в контрольной группе воспалительные изменения встречались в 7% случаев ($p=0,001$), тромбозов не было ($p=0,186$).

Были также проанализированы лабораторные показатели у новорожденных в обеих исследуемых группах. Наибольший интерес представляет достоверные различия в количественных значениях тромбоцитов в крови новорожденных $265,74 \times 10^9 \pm 2,92$ в основной и $230 \times 10^9 \pm 2,92$ в контрольной группе ($p=0,134$).

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС у новорожденных встречалось в основной группе в 28% случаев, а в контрольной – в 12% ($p=0,045$). В основной группе достоверно чаще (8%) использовалась респираторная поддержка новорожденного с использованием традиционной ИВЛ по поводу аспирационной пневмонии, и в 12% случаев – по поводу мекониальной аспирации, тогда как в контрольной группе не встречалось ни разу ($p=0,034$). Восстановление функции внешнего дыхания после респираторной поддержки на ИВЛ достигнуто у 97% новорожденных, среднее количество часов на ИВЛ составило 56 часов. Перинатальной смертности не было в обеих группах. Выписано домой 67% детей основной группы, остальные переведены на 2-й этап лечения.

Заключение

В ходе приведенного нами ретроспективного анализа было выявлено что роды, осложненные присутствием мекония в околоплодных водах, характерны для доношенных и переношенных сроков гестации, чаще встречаются у первородящих женщин группы риска (крупный плод). Зеленая окраска околоплодных вод может быть сформирована антенатально или развиваться во время родового акта. Зеленая окраска вод приводит к увеличению частоты кесаревых сечений в родах. Она может быть маркером гипоксии плода или его внутриутробного инфицирования, способствует росту удельного веса новорожденных с ишемическо-гипоксическим поражением ЦНС и низкой оценкой по шкале Апгар. Окрашенные мекониальные воды указывают на увеличение детей, нуждающихся в респираторной поддержке, и приводят к росту случаев аспирационной пневмонии на 8%. Кроме того, при мекониальной окраске вод в родах может повыситься объем кровопотери роженицы, что связано с увеличением вероятности оперативного родоразрешения. Интранатальная гипоксия плода является одной из главных проблем современного акушерства. Одним из ее проявлений является мекониальная окраска околоплодных вод. Это явление не является единственным критерием установления данного диагноза и требует детального изучения. Поиск новых методов оценки состояния плода позволит избежать ненужных оперативных вмешательств в родах и снизит частоту перинатальных осложнений.

Сведения об авторах статьи:

Фаткуллина Ирина Борисовна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fib1971@mail.ru.

Лазарева Анна Юрьевна – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lazarevaayu@mail.ru.

Фаткуллина Юлия Наилевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fatjul@mail.ru.

Стеценко Наталья Алексеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: natali.polyudova@yandex.ru.

Садыкова Лилиана Артуровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Liliانا.92@inbox.ru.

Галеева Светлана Алексеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svetagaleeva04@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амизян, Н.М. Факторы риска развития синдрома аспирации мекония и особенности его клинического течения у новорожденных с различными сроками гестации / Н.М. Амизян, О.И. Бородина, С.Э. Юнусова // Врач-аспирант. – 2013. – № 6.1.(61). – С.210-216.
2. Бебешко, О.И. Перинатальные исходы при меконийной окраске околоплодных вод / О.И. Бебешко, Н.Ф. Хворостухина, С.А. Камалян [и др.] / Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26843> (дата обращения: 07.04.2021).
3. Буштырева И.О. Синдром аспирации мекония / И.О. Буштырева, В.В. Чернавский, А.А. Колганова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 6. – С. 378-383.
4. Пестрикова Т.Ю. Меконийно-окрашенные воды: современные аспекты тактики ведения родов / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова // Лечение и профилактика. – 2016. – №2 (18). – С. 55-60.
5. Ремнева, О.В. Социальные и акушерские факторы риска гибели плода в срочных родах / О.В. Ремнева, Т.В. Буркова: тезисы докл. X Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» (9-12/IX 2017, Сочи). – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2017. – С.19-20.
6. Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова, В.Е.Радзинского. -2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1080 с.
7. Фаткуллина И.Б. Анализ течения беременности и родов, перинатальных исходов при синдроме меконийной аспирации / И.Б. Фаткуллина, Л.М. Жовтун, Л.Л. Алексеева, Э.В. Раднаева, О.А. Халудорова, Э.Б. Бандеева // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2009. – №2. – С. 76-78.

REFERENCES

1. Amizyan N.M. Faktory riska razvitiya sindroma aspiratsii mekoniya i osobennosti ego klinicheskogo techeniya u novorozhdennykh s razlichnymi srokami gestatsii / N.M. Amizyan, O.I. Borodina, S.E. Yunusova /Vrach-aspirant. -2013. -№ 6.1.(61). -S.210-216 (In Russ.).
2. Bebesko O.I. Perinatal'nye iskhody pri mekonial'noi okraske okoloplodnykh vod / Bebesko O.I., Khvorostukhina N.F., Kamalyan S.A., Trushina O.V., Gribova S.N. / Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2017. – № 5. (In Russ.).
3. Bushtyreva I.O. Sindrom aspiratsii mekoniya. / I.O. Bushtyreva, V.V. Chernavskii, A.A. Kolganova. Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal, 2010 god, tom 6, № 6, s. 378-383. (In Russ.).
4. Pestrikova T.Yu. Mekonial'no okrashennye vody: sovremennye aspekty taktiki vedeniya rodov / T.Yu. Pestrikova, E.A. Yurasova // Lechenie i profilaktika. 2016. №2 (18). S55-60. (In Russ.).
5. Remneva, O.V. Sotsial'nye i akusherskie faktory riska gibeli ploda v srochnykh rodakh / O.V. Remneva, T. V. Burkova // Tezisy X Obshecherossiiskogo seminar «Reproduktivnyi potentsial Rossii: versii i kontraversii» (9-12/IX 2017, Sochi). – M., izd-vo zhurnala StatusPraesens, 2017. – S.19-20. (In Russ.).
6. Savel'eva G.M. Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo / pod red. G.M.Savel'evoi, G.T.Sukhikh, V.N.Serova, V.E.Radzinskogo. -2-e izd., pererab. i dop. -M.: GEOTAR-Media, 2019. -1080 s. (In Russ.).
7. Fatkullina I.B. Analiz techeniya beremennosti i rodov, perinatal'nykh iskhodov pri sindrome mekonial'noi aspiratsii. / I.B. Fatkullina, L.M. Zhovtun, L.L. Alekseeva, E.V. Radnaeva, O.A. Khaludorova, E.B. Bandedeva - Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 2009. №2, s. 76-78 (In Russ.).

УДК 616.853.5-053.4-072.7

© М.Е. Фарносова, Р.Г. Гамирова, 2021

М.Е. Фарносова¹, Р.Г. Гамирова^{1,2,3}

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ВЕСТА

¹ГАУЗ «Детская городская больница № 8 им. А.Ю. Ратнера», г. Казань

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

³КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань

Цель. Сравнить изменения электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при лечении синдрома Веста (СВ) с применением тетракозактида и без него.

Материал и методы. У 150 пациентов с СВ оценена ЭЭГ до и через 6 месяцев после начала лечения. Группа I состояла из 90 детей, получавших тетракозактид для купирования инфантильных спазмов, а группа II включала 60 детей, в лечении которых использовали любые другие противоэпилептические средства без применения гормонов. Показатели отношения рисков рассчитывали с использованием программы RevMan 5.3. Благоприятными исходами лечения считали: клиническую ремиссию – купирование приступов и исчезновение гипсаритмии на ЭЭГ.

Результаты. Через 6 месяцев от начала лечения в I группе приступы были купированы у 77%, а во II группе – у 60%, $p=0.04$. В I группе через 6 месяцев от начала лечения изменения на ЭЭГ в виде гипсаритмии сохранились у 3% пациентов, имевших гипсаритмию до начала лечения, во II группе гипсаритмия сохранялась у 20%, $p=0.02$.

Выводы. Лечение СВ с включением тетракозактида эффективнее купирует гипсаритмию и инфантильные спазмы, чем терапия без него.

Ключевые слова: синдром Веста, тетракозактид, инфантильные спазмы, электроэнцефалограмма, эффективность гормональной терапии.

M.E. Farnosova, R.G. Gamirova
**ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CONTROL
 OF WEST SYNDROME TREATMENT**

Aim: to compare electroencephalogram (EEG) changes in the treatment of West syndrome (WS) with and without tetracosactide.

Material and methods. In 150 patients with WS, EEG was evaluated before and 6 months after the start of treatment. Group I consisted of 90 children who received tetracosactide for the relief of infantile spasms, and group II included 60 children who were treated with any other antiepileptic drugs without the use of hormones. Indicators of the risk ratio were calculated using the RevMan 5.3 program. Favorable treatment outcomes were considered: clinical remission-relief of seizures and the disappearance of hypsarrhythmia on the EEG.

Results. After 6 months from the start of treatment, seizures in group I were arrested in 77%, and in group II - in 60%, $p = 0.04$. In group I, after 6 months from the start of treatment, changes in the EEG in the form of hypsarrhythmia remained in 3% of patients who had hypsarrhythmia before treatment, while in group II hypsarrhythmia persisted in 20%, $p = 0.02$.

Conclusions. Treatment of WS with the inclusion of tetracosactide is more effective in reducing hypsarrhythmia and infantile spasms than therapy without it.

Key words: West syndrome, tetracosactide, infantile spasms, electroencephalogram, effectiveness of hormonal therapy.

Синдром Веста (СВ) – это тяжелая эпилептическая энцефалопатия в раннем детском возрасте, которая характеризуется особым типом приступов – инфантильными спазмами (ИС), регрессом психомоторного развития и характерной электроэнцефалографической (ЭЭГ) картиной, известной как гипсаритмия [1].

Частота встречаемости синдрома Веста в популяции составляет 1 на 2000-4000 живорожденных с развитием симптомов в течение первого года жизни у 90% больных. В большинстве случаев пиковый возраст манифестации инфантильных спазмов составляет 6-7 месяцев; начало заболевания после 18 месяцев встречается редко, хотя в литературе имеются сообщения о случаях начала заболевания в 4 года [2].

Этиология синдрома Веста может быть генетической, структурной (гипоксически ишемическое повреждение головного мозга, инсульт, пороки развития кортикального слоя), метаболической согласно новой классификации эпилепсии Международной противосудорожной лиги (ИЛАЕ), принятой в 2017 году [3].

Классической триадой основных симптомов синдрома Веста являются: особый тип припадков – инфантильные спазмы, специфический паттерн на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) – гипсаритмия, регресс психомоторного развития с момента появления эпилептических припадков. Инфантильные спазмы (ИС) являются уникальной формой эпилептических припадков. Обычно они представляют собой внезапные, чаще двусторонние и симметричные сокращения мышц шеи, туловища и конечностей. Выделяются как фокальные, так и генерализованные инфантильные спазмы [4].

Традиционно синдром Веста делят на два вида: 1-й криптогенный синдром Веста предполагает нормальное развитие ребенка до появления спазмов и отсутствие каких-либо изменений на магнитно-резонансной томографии (МРТ); 2-й вид – симптоматический вариант, при котором можно определить пре-

пери- или постнатальную причины, задержку психомоторного развития определяется до начала приступов, имеются структурные изменения на МРТ. Такое деление определяет исход: криптогенный вариант может закончиться благополучно, если эффективное лечение было начато в течение первого месяца [5].

Синдром Веста, особенно его симптоматический вариант, является результатом полиэтиологического поражения головного мозга разной степени тяжести на ранних стадиях развития ребенка. Одной из основных задач терапии этой злокачественной эпилептической энцефалопатии в раннем возрасте является как можно более раннее и полное купирование приступов, так как их наличие и гипсаритмия катастрофически влияют на развитие когнитивных и моторных функций [6].

В настоящее время существует большое число противосудорожных средств (ПЭС) и различных схем комбинированной терапии, рекомендуемых для лечения синдрома Веста, но, к сожалению, ни один из существующих ПЭС не обеспечивает в 100% случаев наступление быстрой и длительной клинической ремиссии. Кроме того, многие ПЭС лишь уменьшают количество приступов, но полностью не подавляют [7].

Несмотря на использование разных методов лечения синдрома Веста, выбор оптимальной тактики лечения остается в лучшем случае неопределенным. Эффективность препаратов, используемых в лечении инфантильных спазмов, трудно оценить из-за короткого периода наблюдений за пациентами в клинических исследованиях и отсутствия информации о долгосрочных результатах терапии [8].

В настоящее время в мировой медицинской практике аденокортикотропный гормон (АКТГ) и оральные кортикостероиды остаются наиболее предпочтительными для лечения синдрома Веста. Вместе с тем до сих пор остается много вопросов в отношении преимуществ того или иного ПЭС в купировании

спазмов и в подавлении картины гипсаритмии на ЭЭГ [9].

Целью исследования было сравнение изменений электроэнцефалограммы при лечении синдрома Веста с применением теракозактида (синтетического аналога АКТГ) и без него.

Материал и методы

В ходе исследования нами осуществлен ретроспективный сравнительный анализ ЭЭГ пациентов с разными вариантами противоэпилептической терапии. Были исследованы архивные медицинские карты стационарного больного и карты учета пациентов кабинета по диагностике и лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний ГАУЗ «Детская городская больница №8» г. Казани. В данной работе проанализированы первичные медицинские документы 150 пациентов, состоявших на учете у эпилептолога за период 2000-2015 гг. с установленным диагнозом синдром Веста. Критерии включения в исследование: а) установленный диагноз синдром Веста, б) возраст начала заболевания до 2-х лет, в) противоэпилептическое лечение в виде моно- или политерапии, г) катамнез наблюдения не менее 3-х лет.

У каждого пациента анализировали заключения ЭЭГ и/или видео-ЭЭГ-мониторинг с включением 1-3 часов дневного сна после депривации сна либо ночного физиологического сна (9 часов) с синхронизированной видео- и аудиозаписью происходящего. Исследование проводилось по стандартной методике с применением международной системы расположения электродов «10-20» на электроэнцефалографе-анализаторе ЭЭГА 21/26 «Энцефалан-131-03» («Медиком МТД», г. Таганрог) с использованием 19 каналов при фильтрах высоких частот с помощью чашечных электродов.

Показатели отношения рисков (ОР) и их доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали с использованием программы RevMap 5.3 Software. Благоприятными исходами лечения считали клиническую ремиссию – полное отсутствие приступов, исчезновение гипсаритмии на ЭЭГ на фоне лечения. При статистической обработке результатов достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Был проведен сравнительный анализ медицинских документов и электроэнцефалограмм у 150 пациентов с установленным диагнозом синдрома Веста. При анализе гендерной принадлежности преобладали дети мужского пола. Мальчики составили 62% (93 человека), а девочки – 38% (57 детей).

Согласно медицинской документации у 141 пациента (94,0%) был диагностирован симптоматический синдром Веста, у 9 пациентов (6,0%) – криптогенный вариант синдрома Веста. В ходе настоящего исследования выяснено, что не у всех пациентов диагноз синдрома Веста был выставлен при наличии классической триады признаков, характерной для этого заболевания: 1) специфические эпилептические припадки - инфантильные спазмы; 2) задержка или регресс психомоторного развития; 3) особый электроэнцефалографический паттерн – гипсаритмия.

По предложению Riikonen [10] диагноз синдрома Веста может быть установлен и при отсутствии одного из двух последних признаков. Наличие у 39 (26,0%) пациентов на ЭЭГ мультирегиональной эпилептиформной активности на момент начала заболевания, а не наиболее значимого электроэнцефалографического паттерна, ассоциированного с синдромом Веста, гипсаритмии, не исключает диагноз синдром Веста. Различные варианты гипсаритмии до начала лечения регистрировались у 111 (74,0%) пациентов: типичная гипсаритмия у 37 (24,7%) пациентов, модифицированная гипсаритмия у 74 (49,3%) пациентов (см. рисунок).

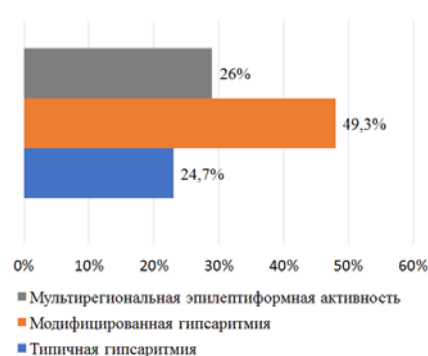


Рис. Варианты изменений на ЭЭГ у пациентов исследуемых групп до начала лечения синдрома Веста

Для решения поставленной цели включенные в исследование 150 пациентов были разделены на две группы в зависимости от вариантов противоэпилептической терапии: в I группу (исследования) включены 90 детей с синдромом Веста (60,0% от общего числа пациентов), получавшие тетракозактид (синактен-депо) для купирования инфантильных спазмов в сочетании с другими противоэпилептическими средствами;

во II группу (сравнения) включены 60 детей с синдромом Веста (40,0% от общего числа пациентов), получавшие любые варианты противоэпилептических средств в виде моно- или политерапии, кроме тетракозактида

(синактена-депо), для купирования инфантильных спазмов.

Курс инъекций синактена-депо проводился как минимум через 2 недели после неэффективной терапии препаратами вальпроевой кислоты в режиме моно- или политерапии при отсутствии у пациентов противопоказаний к проведению гормональной терапии. Терапия вальпроатами или их сочетание в составе комбинированной терапии с другими противоэпилептическими средствами оставалась в качестве поддерживающей.

Согласно мнению многих исследователей при оценке эффективности лечения при синдроме Веста важным является купирование патологической эпилептиформной актив-

ности. Поэтому пациентам обеих групп был проведен видео-ЭЭГ-мониторинг за 1-2 часа до начала исследования, затем результаты лечения в обеих исследуемых группах были оценены через 6 месяцев. Интервал 6 месяцев выбран в связи с тем, что как контрольная ЭЭГ через 6 месяцев от начала лечения проводится практически всем пациентам, получающим противоэпилептическую терапию независимо от формы эпилепсии.

В табл. 1 представлено распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от изменений на ЭЭГ до начала терапии синдрома Веста. Соотношение пациентов с гипсаритмией и мультирегиональной активностью на ЭЭГ в обеих группах одинаково (табл. 1).

Таблица 1

Изменения на ЭЭГ у пациентов исследуемых групп до начала лечения синдрома Веста

Паттерн на ЭЭГ	I группа (N=90)		II группа (N=60)		ОР [ДИ]	p
	абс.	%	абс.	%		
Гипсаритмия независимо от ее типа	67	74,4	44	73,3	1,02 [0,84, 1,23]	0,88
Типичная гипсаритмия	21	23,3	16	26,7	0,88 [0,50, 1,54]	0,64
Модифицированная гипсаритмия	46	51,1	28	46,7	1,10 [0,78, 1,54]	0,60
Мультирегиональная эпилептиформная активность	23	25,6	16	26,7	0,96 [0,55, 1,66]	0,88

Примечание. абс. – абсолютное значение; N – число пациентов; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Через 6 месяцев от начала лечения синдрома Веста в I группе, в которой для лечения пациенты получали тетракозактид, приступы были купированы у 77%, а изменения на ЭЭГ в виде гипсаритмии сохранились только у 3 (3,3%) пациентов из 67 пациентов с гипсаритмией до начала лечения. Во II группе, в кото-

рой пациенты не получали тетракозактид, у 60% пациентов через 6 месяцев от начала лечения не отмечались эпилептические припадки, $p=0,04$, а гипсаритмия сохранялась у 9 (20,0%) из 44 пациентов с гипсаритмией до начала лечения, что достоверно чаще, чем в I группе (табл. 2,3).

Таблица 2

Сравнительная оценка эффективности лечения синдрома Веста в I и II группах через 6 месяцев от начала лечения

Сроки от начала лечения	I группа (N=90)		II группа (N=60)		ОР [ДИ]	p
	абс.	%	абс.	%		
Через 6 месяцев	69	76,7	36	60,0	1,28 [1,01, 1,62]	0,04

Примечание. абс. – абсолютное значение; N – число пациентов; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3

Изменения на ЭЭГ у пациентов исследуемых групп с наличием симптома гипсаритмии до начала лечения и через 6 месяцев от начала терапии

Паттерн на ЭЭГ	I группа (N=90)		II группа (N=60)		ОР [ДИ]	p
	абс. n=67	%	абс. n=44	%		
Сохранение гипсаритмии независимо от ее типа	3	4,5 %	9	20,5	0,22 [0,06, 0,76]	0,02
Купирование гипсаритмии	64	95,5	35	79,5	1,20 [1,02, 1,41]	0,02
Региональная эпилептиформная активность	34	50,7%	16	36,3	1,40 [0,88, 2,20]	0,15
Мультирегиональная эпилептиформная активность	6	8,9%	4	9,1%	0,99 [0,29, 3,29]	0,98
Отсутствие какого-либо типа эпилептиформной активности	24	35,8	15	34,1	1,05 [0,62, 1,77]	0,85

Примечание. абс. – абсолютное значение; N – число пациентов; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Пациенты исследуемых групп, имеющие до начала терапии синдрома Веста изменения на ЭЭГ в виде мультирегиональной эпилептиформной активности через 6 месяцев от начала лечения не имели достоверной разницы в наличии мультирегиональной и региональной

эпилептиформной активности на ЭЭГ. В группе I (с применением тетракозактида) мультирегиональная эпилептиформная активность сохранилась у 4 из 23 пациентов (17,4%), в группе II (без применения тетракозактида) – у 6 из 16 пациентов (37,5%), $p=0,17$, региональная

эпилептиформная активность (РЭА) выявлена у 16 пациентов (69,6%) группы I и 10 пациентов (62,5%) группы II, $p=0,65$. Число детей с отсутствием какой-либо эпилептиформной ак-

тивности на ЭЭГ достоверно выше оказалось в группе I-3 пациента (13,0%) в сравнении с группой II, где таких пациентов выявлено не было – 0 пациентов (0%), $p=0,01$ (табл. 4).

Таблица 4

Изменения на ЭЭГ у пациентов двух групп с наличием исходной мультирегиональной эпилептиформной активности через 6 месяцев от начала терапии

Паттерн на ЭЭГ	I группа		II группа		ОР [ДИ]	p
	абс. N=23	%	абс. N=16	%		
Сохранение мультирегиональной эпилептиформной активности	4	17,4%	6	37,5%	0,46 [0,16, 1,38]	0,17
Региональная эпилептиформная активность	16	69,6%	10	62,5%	1,11 [0,70, 1,77]	0,65
Отсутствие какого-либо типа эпилептиформной активности	3	13,0%	0	0	0,23 [0,07, 0,73]	0,01

Примечание. абс. – абсолютное значение; N – число пациентов; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Сравнительный анализ ЭЭГ у пациентов независимо от исходной ЭЭГ выявил достоверно меньшее число пациентов с наличием гипсаритмии через 6 месяцев от начала лечения в I группе (с применением тетракозактида), $p=0,02$. Достоверных различий в числе пациентов с другими типами эпилептиформной активности на ЭЭГ и полным ее подавлением в обеих группах выявлено не было (табл. 3).

Заключение

Противоэпилептическая терапия синдрома Веста с включением тетракозактида (I группа) эффективнее в отношении подавления гипсаритмии на ЭЭГ, чем терапия без включения тетракозактида (II группа). Поэто-

му особое внимание при контроле электроэнцефалограммы пациентов на фоне лечения необходимо уделять исчезновению именно данного ЭЭГ-паттерна. При этом клиническая ремиссия (полное купирование инфантильных спазмов) не коррелирует с ЭЭГ-картиной: эпилептиформная активность в виде региональной или мультирегиональной активности на ЭЭГ может длительно сохраняться даже при отсутствии припадков у пациентов независимо от схемы лечения.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и иной финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Сведения об авторах статьи:

Фарносова Марина Евгеньевна – врач-невролог, ГАУЗ «Детская городская больница № 8 им. А.Ю. Ратнера». Адрес: 420061, г. Казань, ул. Бари Галеева, 11. E-mail: m.arina-nik15@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-7903-3803.

Гамирова Римма Габдульбаровна – к.м.н., доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины, ст. научн. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика», КФУ. Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; доцент кафедры детской неврологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Муштари, 11. E-mail: r-gamirov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8582-592X.

ЛИТЕРАТУРА

1. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies. Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009 / A. Berg [et al.] // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51, №4. – P. 676–685. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
2. Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents / J. Wheless [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2012. – Vol. 12, №1. – P. 108. DOI: 10.1186/1471-2431-12-108
3. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I. Scheffer [et al.] // *Epilepsia*. – 2017. – Vol. 58, №4. – P. 512–521. DOI: 10.1111/epi.13709
4. Epileptic encephalopathy: use and misuse of a clinically and conceptually important concept / K. Howell, A. Harvey, J. Archer // *Epilepsia*. – 2016. – Vol. 57, №3. – P. 343–7. DOI: 10.1111/epi.13306
5. Infantile spasm: a review article / M. Taghdiri, H. Nemati // *Iran J Child Neurol*. – 2014. – Vol. 8, №3. – P. 1–5.
6. Predictive value of EEG findings at control of epileptic spasms for seizure relapse in patients with West syndrome / K. Yamada [et al.] // *Seizure*. – 2014. – Vol. 23, №9. – P. 703–7. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.05.010
7. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review / J. Song [et al.] // *Clin Neuropharmacol*. – 2017. – Vol. 40, №2. – P. 63–84. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000200
8. Treatment of infantile spasms / S. Hussain // *Epilepsia Open*. – 2018. – Vol. 3. – P. 143–154. DOI: 10.1002/epi4.12264
9. Effectiveness of corticosteroids versus adrenocorticotropic hormone for infantile spasms: a systematic review and meta-analysis / Y. Chang [et al.] // *Ann Clin Transl Neurol*. – 2019. – Vol. 6, №11. – P. 2270–2281. DOI: 10.1002/acn3.50922
10. How Do Cryptogenic and Symptomatic Infantile Spasms Differ? Review of Biochemical Studies in Finnish Patients / R. Riikonen // *Journal of Child Neurology*. – 1996. – Vol. 11, №5. – P. 383–388. DOI: 10.1177/088307389601100508

REFERENCES

1. Berg AT., Berkovic SF., Brodie MJ. [et al.]. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4): 676–685. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
2. Wheless JW., Gibson PA., Rosbeck KL. [et al.]. Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents. *BMC Pediatrics*. 2012; 12(1): 108. DOI: 10.1186/1471-2431-12-108
3. Scheffer IE., Berkovic S., Capovilla G. [et al.]. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 512–521. DOI: 10.1111/epi.13709

4. Howell KB., Harvey AS., Archer JS. Epileptic encephalopathy: Use and misuse of a clinically and conceptually important concept. *Epilepsia*. 2016; 57(3): 343–347. DOI: 10.1111/epi.13306
5. Taghdiri M., Nemati H. Infantile spasm: a review article. *Iran J Child Neurol*. 2014; 8(3): 1-5.
6. Yamada K., Toribe Y., Kimizu T. [et al.] Predictive value of EEG findings at control of epileptic spasms for seizure relapse in patients with West syndrome. *Seizure*. 2014; 23(9): 703-707. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.05.010
7. Song JM., Hahn J., Kim SH. [et al.] Efficacy of Treatments for Infantile Spasms. *Clinical Neuropharmacology*. 2017; 40(2): 63–84. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000200
8. Hussain S. Treatment of infantile spasms. *Epilepsia Open*. 2018; 3: 143-154. DOI: 10.1002/epi4.12264
9. Chang Y., Chen C., Chen S. [et al.] Effectiveness of corticosteroids versus adrenocorticotropic hormone for infantile spasms: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical and Translational Neurology* Effectiveness of corticosteroids versus adrenocorticotropic hormone for infantile spasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019; 6 (11): 2270-2281. DOI: 10.1002/acn3.50922
10. Riikonen R. How Do Cryptogenic and Symptomatic Infantile Spasms Differ? Review of Biochemical Studies in Finnish Patients. *Journal of Child Neurology*. 1996; 11(5): 383–388. DOI: 10.1177/088307389601100508

УДК 616.853.5:615.03

© М.Е. Фарносова, Р.Г. Гамирова, 2021

М.Е. Фарносова¹, Р.Г. Гамирова^{1,2,3}

СИНДРОМ ВЕСТА: НЕКОТОРЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

¹ГАУЗ «Детская городская больница № 8 им. А.Ю. Ратнера», г. Казань

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

³КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань

Цель. Выявить зависимость эффективности терапии синдрома Веста (СВ) различными противоэpileптическими средствами (ПЭС) от сроков начала лечения и возраста возникновения СВ.

Материал и методы. Были обследованы 150 детей с синдромом Веста, получавших лечение в ГАУЗ «Детская городская больница №8» за период 2000-2015 гг. Дети были разделены на группы в зависимости от раннего или позднего начала лечения и возраста возникновения заболевания. В I группу были включены 90 пациентов, получавших тетракозактид в сочетании с другими ПЭС, а II группа была представлена 60-ю детьми, получавших другие ПЭС без использования гормонов. При оценке эффективности (наблюдение за пациентами не менее года) рассчитывали отношения рисков, используя RevMan 5.3. Благоприятным исходом лечения считали клиническую ремиссию – отсутствие приступов.

Результаты. Эффективность тетракозактида через 2 недели, 2, 6 и 12 месяцев в I группе одинакова независимо от срока начала терапии ($p > 0,05$). Больше число детей без приступов выявлено в I группе, у них СВ начался в возрасте 6-12 месяцев ($p < 0,05$).

Выводы. Эффективность терапии СВ с включением тетракозактида не зависит от сроков начала терапии. Она выше при возникновении инфантильных спазмов у детей в возрасте 6-12 месяцев при краткосрочном наблюдении.

Ключевые слова: синдром Веста, инфантильные спазмы, тетракозактид, эффективность гормональной терапии, сроки начала лечения.

M.E. Farnosova, R.G. Gamirova

WEST SYNDROME: SOME PREDICTIVE FACTORS OF THERAPY EFFECTIVENESS

Aim: to reveal the dependence of the effectiveness of therapy for West syndrome (WS) with various antiepileptic drugs (AEDs) on the timing of treatment initiation and the age of onset of WS.

Material and methods. 150 children with West syndrome treated at the Children's City Hospital No. 8 for the period 2000-2015 were examined. The children were divided into subgroups depending on the early or late start of treatment and the age of onset of the disease. Group I included 90 patients who received tetracosactide in combination with other PES, and group II was represented by 60 children who received other PES without the use of hormones. The risk ratios were calculated using Resman 5.3 to evaluate the effectiveness (follow-up of patients for at least a year). A favorable outcome of treatment was considered clinical remission - the absence of seizures.

Results. The efficacy of tetracosactide after 2 weeks, 2, 6 and 12 months in group I is the same regardless of the time of initiation of therapy ($p > 0.05$). A greater number of seizure-free children were found in group I, in whom WS began at the age of 6-12 months ($p < 0.05$).

Conclusions. The effectiveness of WS therapy with the inclusion of tetracosactide does not depend on the timing of the initiation of therapy and it is higher in the event of infantile spasms at the age of 6-12 months with short-term follow-up.

Key words: West syndrome, infantile spasms, tetracosactide, electroencephalogram, the effectiveness of hormonal therapy, timing of treatment initiation.

С момента первого клинического описания Уильямом Джеймсом Уэстом (1793-1848) в 1841 году приступов у своего сына и определения классической триады синдрома Веста (СВ) [1]: инфантильные спазмы (ИС); гипсаритмия и задержка или регресс в развитии – многие исследователи не оставляют надежды найти эффективное лекарственное

средство в борьбе с этой злокачественной эпилептической энцефалопатией.

В качестве этиологических факторов, приводящих к СВ, можно рассматривать структурные, инфекционные, метаболические, иммунологические нарушения, действие которых определяет генетическая предрасположенность [2]. В настоящее время для лечения СВ исполь-

зуется гормональная терапия как в монотерапии, так и в сочетании с классическими и новейшими ПЭС, а также кетогенная диета и хирургическое лечение. Изучаются биологические и генные методы лечения СВ [3].

Тем не менее золотым стандартом лечения СВ на сегодняшний день считается адренкортикотропный гормон (АКТГ), глюкокортикостероиды и вигабатрин. Ранняя диагностика и своевременное начало лечения СВ по-прежнему считаются одним из основных показателей оказания качественной медицинской помощи детям с СВ [4].

Позднее начало терапии – до 1 месяца от начала СВ – служит предиктором неблагоприятного исхода независимо от наличия когнитивного дефицита до начала ИС. Раннее купирование приступов является необходимым условием для полной реализации потенциала развития в каждом случае [5]. Необходимо отметить, что в качестве исходов авторами статьи рассматриваются показатели психомоторного развития ребенка, а не эффективность терапии [6].

Задержку в сроках начала терапии можно объяснить, как минимум, двумя факторами: 1) сложностями своевременной диагностики заболевания. Нередко ИС ошибочно принимают за симптомы доброкачественного миоклонуса сна, гастроэзофагального рефлюкса (синдром Сандифера), желудочно-кишечных расстройств, рефлекса Моро, и т.д. Схожесть кинематики ИС с естественными движениями грудного ребенка приводит к тому, что начало заболевания пропускается родителями и врачами, а это приводит к увеличению времени постановки правильного диагноза и отдаляет начало лечения [7]; 2) тактика лечения детей с ИС в отечественной клинической практике не унифицирована и не регламентирована.

Многие исследователи рассматривают возраст начала СВ как еще один фактор, влияющий на клинический исход заболевания [8], тем более что у подавляющего большинства больных дебют инфантильных спазмов возможен с 3 до 12 месяцев с пиком заболевания в 6-7 месяцев [9].

Целью исследования было выявить зависимость эффективности терапии СВ раз-

личными ПЭС от сроков начала лечения и возраста дебюта инфантильных спазмов.

Материал и методы

Ретроспективно проведен сравнительный анализ эффективности двух вариантов противоэпилептической терапии СВ в зависимости от сроков начала терапии и возраста дебюта заболевания. Данные 150 детей были получены из архивных медицинских карт стационарного больного и карт учета пациентов кабинета по диагностике и лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний при ГАУЗ «Детская городская больница №8» г. Казани за период 2000-2015 гг. Показатели отношения рисков (ОР) и их доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали с использованием программы RevMan 5.3 Software. Благоприятными исходами лечения считали клиническую ремиссию – полное отсутствие приступов. При статистической обработке результатов достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В соответствии с разработанными критериями включения/исключения в исследование было включено 150 медицинских карт пациентов с установленным диагнозом СВ. Возрастные границы изучаемой выборки находились в пределах 2-24 месяцев, средний возраст пациентов составил $9,11 \pm 4,16$ месяца.

Длительность катамнестического наблюдения за пациентами составила в среднем $8,82 \pm 3,25$ года (от 4 до 14 лет).

При распределении детей по возрастным критериям относительно возраста дебюта симптомов СВ выяснено, что у 60 (40,0%) детей ИС появились до 6 месяцев жизни, у 82 (54,7%) детей в возрасте 6-12 месяцев, у 8 (5,3%) детей – после 1 года жизни.

Из 150 исследуемых пациентов в I группу вошли 90 (60%) детей, получавших синтетический адренкортикотропный гормон (АКТГ) – тетракозактид (Синактен Депо) в сочетании с другими ПЭС, во II группу – 60 (40%) детей, получавших терапию различными ПЭС без включения тетракозактида. Анализ возрастного состава пациентов обеих групп на момент начала заболевания, на момент начала терапии СВ и на момент проведения исследования представлен в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительный анализ возраста пациентов на момент исследования и начала заболевания и терапии в исследуемых группах

Возраст пациентов исследуемых групп	Среднее значение возраста пациентов		p
	группа I, N=90	группа II, N=60	
Возраст начала СВ, мес.	$6,6 \pm 3,18$	$6,48 \pm 2,6$	$>0,05$
Возраст начала терапии СВ, мес.	$10,2 \pm 4,6$	$7,5 \pm 2,6$	$0,0005^*$
Возраст пациентов на момент исследования, лет	$8,4 \pm 2,9$	$9,45 \pm 3,7$	$>0,05$

Примечание. $p < 0,05$; N – число пациентов.

При сравнении возрастного состава различий в исследуемых группах на момент начала СВ и на момент настоящего исследования выявлено не было ($p > 0,05$). В то же время возраст начала лечения в I группе достоверно превышал возраст начала лечения во II группе ($10,2 \pm 4,6$ и $7,5 \pm 2,6$ соответственно, $p < 0,05$), что объясняется назначением тетра-

козактида только в случае неэффективности других ПЭС.

Для решения поставленной цели исследуемые дети с СВ были распределены по группам в зависимости от возраста начала СВ, срока начала лечения заболевания и возраста исследования (табл. 2), в которых значимых различий не обнаружено.

Таблица 2

Возраст пациентов исследуемых групп	I группа (N=90)		II группа (N=60)		ОР [ДИ]	p
	абс.	%	абс.	%		
На момент начала СВ, мес.						
До 6 мес.	40	44,5	20	33,3	1,33 [0,87, 2,04]	0,19
С 6 до 12 мес.	45	50,0	37	61,7	0,81 [0,61, 1,08]	0,15
После 12 мес.	5	5,5	3	5,0	1,11 [0,28, 4,48]	0,88
На момент начала терапии СВ, мес.						
До 1 мес. от начала СВ	29	32,2	20	33,3	0,97 [0,61, 1,54]	0,89
Через 1 мес. и более от начала СВ	61	67,8	40	66,7	1,02 [0,81, 1,28]	0,89
На момент исследования, лет						
От 3 до 6 лет 11 мес.	59	65,6	43	71,7	0,91 [0,74, 1,14]	0,42
7 лет и старше	31	34,4	17	28,3	1,22 [0,74, 1,99]	0,44

Примечание. абс. – абсолютное значение; N – число пациентов; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Общеизвестно, что сроки начала лечения важны в терапии СВ, поэтому нами была изучена зависимость наступления благоприятного исхода заболевания от сроков начала терапии СВ в исследуемых группах при краткосрочном наблюдении (через 2 недели, 2, 6 мес. и 12 мес. от начала терапии). Пациенты были распределены по следующим подгруппам в зависимости от сроков начала терапии СВ:

– раннее лечение (до 1 мес. от начала СВ) в I и II группах: подгруппа I A – 29/90

пациентов (32,2%) и подгруппа II A – 20/60 пациентов (33,3%)

– позднее лечение (1 мес. и более от начала СВ) в I и во II группах: подгруппа I B – 61/90 пациентов (67,8%) и подгруппа II B – 40/60 пациентов (66,7%)

В группе с применением тетракозактида в комбинации с ПЭС различий между эффективностью лечения СВ в двух подгруппах (I A и I B) с ранним и поздним началом терапии выявлено не было (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная оценка эффективности лечения СВ в подгруппах I A и I B при краткосрочном наблюдении в зависимости от сроков начала терапии

Сроки от начала лечения	Подгруппа I A (N=29)		Подгруппа I B (N=61)		ОР [ДИ]	p
	абс.	%	абс.	%		
Через 2 недели	22	76,9	46	75,4	1,01 [0,78, 1,29]	0,96
Через 2 месяца	23	79,3	46	75,4	1,05 [0,83, 1,33]	0,67
Через 6 месяцев	23	79,3	46	75,4	1,05 [0,83, 1,33]	0,67
Через 12 месяцев	23	79,3	48	78,7	1,01 [0,80, 1,26]	0,95

Примечание. абс. – абсолютное значение; N – число пациентов; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Напротив, во II группе, пациенты которой не получали тетракозактид, было выявлено, что число детей, достигших клиническую ремиссию через 2 месяца и 12 месяцев от

начала терапии СВ, оказалось достоверно выше в подгруппе II A с ранним началом лечения в отличие от подгруппы II B с поздним началом лечения (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная оценка эффективности лечения СВ в подгруппах II A и II B при краткосрочном наблюдении в зависимости от сроков начала терапии

Сроки от начала лечения	Подгруппа II A (N=20)		Подгруппа II B (N=40)		ОР [ДИ]	p
	абс.	%	абс.	%		
Через 2 недели	-	-	1	2,5	0,65 [0,03, 15,30]	0,79
Через 2 месяца	8	40,0	5	12,5	3,20 [1,20, 8,53]	0,02*
Через 6 месяцев	15	75,0	21	52,5	1,43 [0,97, 2,11]	0,07
Через 12 месяцев	19	95,0	24	60,0	1,58 [1,21, 2,08]	0,0009*

Примечание. $p < 0,05$; абс. – абсолютное значение; N – число пациентов; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Учитывая имеющиеся наблюдения о различии эффективности лечения в зависимости от возраста начала заболевания, был проведен

сравнительный анализ эффективности двух вариантов противоэпилептической терапии в исследуемых группах при краткосрочном наблю-

дении в зависимости от возраста пациентов на момент начала СВ. В нашем исследовании пациенты обеих исследуемых групп были разделены на три подгруппы в зависимости от возраста начала СВ: 1) подгруппа I а (N=40) и подгруппа II а (N=20) – дети с началом СВ в возрасте до 6 месяцев; 2) подгруппа I б (N=45) и подгруппа II б (N=37) – дети с началом СВ в возрасте от 6 до 12 месяцев; 3) подгруппа I с (N=5) и подгруппа II с (N=3) – дети с началом СВ в возрасте старше 1 года.

При оценке эффективности противоэпилептической терапии у пациентов с применением тетракозактида, СВ которых дебютировал в возрасте от 6 до 12 месяцев, лечение оказалось более эффективным (табл. 5).

Во II группе без применения тетракозактида при оценке через 2 недели, 2 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев от начала терапии, различий в эффективности лечения СВ без включения тетракозактида относительно возраста начала СВ выявлено не было (табл. 6).

Таблица 5

Сравнительная эффективность лечения у пациентов I группы с началом СВ до 6 месяцев и в возрасте 6-12 месяцев жизни при краткосрочном наблюдении

Сроки от начала лечения	Подгруппа I а, N=40		Подгруппа I б, N=45		ОР [ДИ]	р
	абс.	%	абс.	%		
Через 2 недели	22	55,0	42	93,3	0,59 [0,44, 0,79]	0,0004*
Через 2 месяца	23	57,5	42	93,3	0,62 [0,47, 0,81]	0,0006*
Через 6 месяцев	23	57,5	42	93,3	0,62 [0,47, 0,81]	0,0006*
Через 12 месяцев	24	60,0	43	95,6	0,63 [0,48, 0,81]	0,0005*

Примечание. р<0,05; абс. – абсолютное значение; N – число пациентов.

Таблица 6

Сравнительная эффективность лечения у пациентов II группы с началом СВ до 6 месяцев и в возрасте 6-12 месяцев жизни при краткосрочном наблюдении

Сроки от начала лечения	Подгруппа II а (N=20)		Подгруппа II б (N=37)		ОР [ДИ]	р
	абс.	%	абс.	%		
Через 2 недели	-	-	1	2,7	0,60 [0,03, 14,16]	0,75
Через 2 месяца	3	15,0	10	27,0	0,56 [0,17, 1,79]	0,32
Через 6 месяцев	9	45,0	27	72,9	0,62 [0,37, 1,04]	0,07
Через 12 месяцев	11	55,0	31	83,8	0,66 [0,43, 1,00]	0,05

Примечание. абс. – абсолютное значение; N – число пациентов.

Заключение

Таким образом, достоверного различия в наступлении благоприятного исхода в зависимости от времени начала терапии в I группе (с применением тетракозактида) мы не обнаружили, тогда как во II группе (без применения тетракозактида) раннее начало терапии (до 1 месяца от начала лечения) привело к более высокому числу пациентов без ИС при оценке на сроках 2 и 12 месяцев от начала лечения СВ. Число детей в полной ремиссии оказалось больше в подгруппе, у которых заболевание проявилось в возрасте от 6 до 12 месяцев жизни и, соответственно, лечение тетракозактидом было начато приблизительно в этом временном интервале. Во II группе подобной зависимости выявлено не было. Вероятно, этот результат можно объяснить тем, что ИС, воз-

никшие у детей в возрасте 6-12 месяцев, соответствуют правильному диагнозу, в то время как при раннем и позднем возникновении ИС не исключена диагностическая ошибка, так как ИС могут встречаться и при других эпилептических энцефалопатиях. Мозг ребенка именно в этом возрасте лучше реагирует на гормональное лечение в связи с физиологическими особенностями развивающейся центральной нервной системы. По нашему мнению, полученные данные показывают, что тетракозактид является наиболее эффективным препаратом для купирования инфантильных спазмов у детей с синдромом Веста.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и иной финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Сведения об авторах статьи:

Фарносова Марина Евгеньевна – врач-невролог, ГАУЗ «Детская городская больница № 8 им. А.Ю. Ратнера». Адрес: 420061, г. Казань, ул. Бари Галеева, 11. E-mail: m.arina-nik15@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-7903-3803.

Гамирова Римма Габдулбаровна – к.м.н., доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины, ст. научн. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика», КФУ. Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; доцент кафедры детской неврологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Муштари, 11. E-mail: r-gamirov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8582-592X.

ЛИТЕРАТУРА

1. On a peculiar form of infantile convulsions / W.J. West // Lancet. – 1841. – №35. – P. 724-725.
2. West syndrome: a comprehensive review / P. Pavone [et al.] // Neurol Sci. – 2020. – Vol. 41, №12. – P. 3547-3562. DOI: 10.1007/s10072-020-04600-5

3. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies. Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009 / A. Berg [et al.] // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51, №4. – P. 676–685. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
4. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial / F.J.K. O'Callaghan [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2017. – №16. – P. 33–42.
5. Diseases of the nervous system in children / Z. Aikardi // *Zabolevaniya nervnoi sistemy u detei* (in Russian). – 2013. – №2. – P. 660–667.
6. The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study / F.J. O'Callaghan [et al.] // *Epilepsia*. – 2011. – Vol. 52, №7. – P. 1359–1364. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03127.
7. Recognition of infantile spasms is often delayed: the ASSIST study / S.A. Hussain [et al.] // *J Pediatr*. – 2017. – №190. – P. 215–221.
8. Compliance with standard therapies and remission rates after implementation of an infantile spasms management guideline / J.R. Myttinger [et al.] // *Pediatric Neurology*. 2019; 104: 23–29. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.11.016.
9. Epidemiological data of West syndrome in Finland / R. Riikonen // *Brain Dev*. – 2001. – Vol. 23, №. 7. – P. 539–541.

REFERENCES

1. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet*. 1841; 35: 724–725.
2. Pavone P., Polizzi A., Marino SD. [et al.] West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2020 Dec; 41 (12): 3547–3562. DOI: 10.1007/s10072-020-04600-5.
3. Berg AT., Berkovic SF., Brodie MJ. [et al.] Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51:676–685. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
4. O'Callaghan FJK., Edwards SW., Alber FD. [et al.] Participating investigators (2017) Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol* 16:33–425.
5. Shrey DW., Kim McManus O., Rajaraman R. [et al.] Strength and stability of EEG functional connectivity predict treatment response in infants with epileptic spasms. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(10):2137–2148. DOI:10.1016/j.clinph.2018.07.017.
6. O'Callaghan FJ., Lux AL., Darke K. [et al.] The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia*. 2011;52(7):1359–1364. DOI:10.1111/j.1528-1167.2011.03127.
7. Hussain SA., Lay J., Cheng E. [et al.] Recognition of infantile spasms is often delayed: the ASSIST study. *J Pediatr*. 2017;190:215–2218.
8. Myttinger JR., Albert DVF., Twanow JD. [et al.] Compliance with standard therapies and remission rates after implementation of an infantile spasms management guideline. *Pediatric Neurology*. 2019; 104: 23–29. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.11.016.
9. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev*. 2001;23 (7): 539–541.

УДК 616.127-005.8

© Т.И. Мустафин, С.В. Щекин, В.С. Щекин, 2021

Т.И. Мустафин¹, С.В. Щекин², В.С. Щекин^{1,2}

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА 2-ГО ТИПА

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

Согласно Четвертому универсальному определению инфаркта миокарда (ИМ) в настоящее время рекомендовано выделять пять типов заболевания в зависимости от механизма развития патологического процесса. Инфаркт миокарда 2-го типа (ИМТ2) часто обусловлен несоответствием между доставкой и потреблением кислорода. Важными критериями ИМТ2 выступают высокие показатели тропонина, острая ишемия миокарда и отсутствие осложнений фиброзных бляшек в стенке сосудов.

Цель: определение значимых диагностических критериев ИМТ2 на основе клинко-морфологических сопоставлений.

Материал и методы. Настоящая работа основана на клинко-морфологических исследованиях 112 человек с различными типами ИМ в возрасте 50–70 лет.

Результаты. Основными заболеваниями при ИМТ2 были – сахарный диабет, гипертоническая болезнь, цереброваскулярные заболевания, злокачественные опухоли, реже другие. Инфаркт миокарда носил преимущественно трансмуральный характер. Часто встречалось субэндокардиальное расположение инфарктированной зоны, что больше было характерно для ИМТ2. В ходе исследования удалось установить особенности вакуольной дистрофии кардиомиоцитов, преимущественно встречающихся у лиц с ИМТ2.

Выводы. При обозначенном типе ИМ респрос анамнеза и клинко-лабораторных, функциональных, инструментальных методов исследования, результатов аутопсии во многом свидетельствуют о целесообразности поиска основного заболевания. Субэндокардиальная локализация более характерна для ИМ 2-го типа. Зачастую при патогистологическом исследовании вблизи зоны некроза обнаруживаются вакуольная дистрофия и некробиотические изменения кардиомиоцитов, что характерно для данного типа заболевания в условиях гипертонии органа.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, типы инфаркта миокарда, инфаркт миокарда 2-го типа.

T.I. Mustafin, S.V. Shchekin, V.S. Shchekin

MORPHOLOGICAL AND LABORATORY-FUNCTIONAL PARALLELS IN DIAGNOSTICS OF MYOCARDIAL INFARCTION TYPE II

According to the IV universal definition of myocardial infarction (MI), it is currently recommended to distinguish between five types of disease, depending on the mechanism of development of the pathological process. Type 2 myocardial infarction (T2MI) often occurs due to a mismatch between oxygen delivery and consumption. Important criteria for BMI2 are high troponin levels, acute myocardial ischemia, and absence of complications in the form of fibrous plaques on the vessel wall.

The aim was to determine meaningful diagnostic criteria for T2MI based on clinical and morphological comparisons.

Material and methods. This work is based on a clinical and morphological study of 112 people with various forms of myocardial infarction at the age of 50-70 years old.

Results. The main diseases with T2MI were diabetes mellitus, hypertension, cerebrovascular diseases, cancers, others less often. Basically, myocardial infarction was of a transmural nature. Subendocardial location of the infarction zone was often observed, which was more characteristic of T2MI. During the study, it was possible to establish the features of vacuolar degeneration of cardiomyocytes, which are mainly found in individuals with T2MI.

Conclusion. With this type of myocardial infarction, the data of anamnesis, clinical and laboratory, functional, instrumental research methods, autopsy results largely indicate the feasibility of searching for the underlying disease. Subendocardial localization is more common in type II MI. Pathohistological examination often reveals vacuolar dystrophy and necrobiotic changes in cardiomyocytes near the necrosis zone, which is typical for this type of disease in conditions of organ hibernation.

Key words: acute myocardial infarction, types of myocardial infarction, myocardial infarction type II.

В настоящее время определены четкие критерии клинической диагностики инфаркта миокарда (ИМ) [1,2,3]. Инфаркт миокарда 2-го типа (ИМТ2) возникает за счет дисбаланса между доставкой и потреблением кислорода, что часто встречается при дисфункции эндотелия коронарных артерий, спазме коронарной артерии, тахикардии, эмболии коронарных артерий, брадикардии, анемиях, дыхательной недостаточности, гипо- и гипертензии [3]. Определяющими критериями ИМТ2 служат: 1) превышение концентрации кардиоспецифического биомаркера тропонина по крайней мере на одно значение больше 99-го перцентиля верхнего референсного уровня; 2) клиническая картина острой ишемии миокарда; 3) отсутствие осложненной атеросклеротической бляшки коронарной артерии. К ИМТ2 следует отнести также расслоение аорты и гипертрофическую кардиомиопатию [4,5,6,7]. В качестве первопричины ИМТ2 многие исследователи рассматривают различные инфекции [8,9,10,11,12], в том числе сепсис. Для ИМ 2-го типа более характерно появление аномальных неишемических показателей электрокардиографии (ЭКГ) [13]. При этом установление факта некроза миокарда затруднено ввиду отсутствия диагностических критериев [14].

Ранее нами сообщалось о 38,9% случаев ИМТ2 в составе данной нозологической формы [15]. Имеются данные о том, что во многих случаях прижизненная диагностика ИМТ2 проходила без применения коронароангиографии (КАГ) [2]. Иногда у лиц с подозрением на ИМТ2 не выполнялись ангиографические исследования сердца. Зачастую пациенты с ИМТ2 оказывались в других подразделениях клиники, что затрудняло диагностический процесс. К примеру, в работе Agora S. et al. [16] указано, что только у 26% пациентов в группе ИМТ2 была проведена коронарная ангиография. Напротив, в группе с ИМТ 1-го типа (ИМТ1) такие исследования имели место в 79% случаев. Вместе с тем в диагностике ИМТ2 неоднозначно значение коронароангиографии (КАГ) или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [17].

При патологоанатомическом исследовании в более 50% случаев выявлялись ИМ 2-, 4-, 5-го типов. Как правило, неблагоприятный исход хирургического лечения был связан с наличием массивного некроза миокарда. По данным Gaggin H.K. [18] и Alain Putot [17] мультисосудистое поражение выявлено у 41% обследованных в группе ИМТ2 по сравнению с 27% в группе ИМТ1. Полная блокада левой ножки пучка Гиса чаще (11,6%) обнаруживалась у лиц с ИМТ2 по сравнению с пациентами с ИМТ1 (6,3%) [8]. При этом авторы допускают полное отсутствие ишемических изменений на ЭКГ при ИМТ2.

Высокие показатели сердечного тропонина в плазме крови более характерны для ИМТ1, чем при подозрении на ИМТ2 [4,8,11,19]. Во многом по этой причине тропонин в терминальном состоянии служит субоптимальным прогностическим маркером [20,21]. Установлено, что сепсис, легочная патология, почечная недостаточность и мозговой инсульт могут вызвать повышение уровня тропонина [22-25]. По мнению Sandoval Y., Thygesen K. [12] при некрозе миокарда, обусловленного сепсисом, почечной недостаточностью, сердечной недостаточностью, миокардитом, воздействием токсических агентов, уместно использовать термин «повреждение миокарда» вместо ИМ.

Согласно Четвертому универсальному определению инфаркта миокарда при обнаружении критериев ИМТ1 (прижизненных или посмертных) следует предусмотреть вынесение его в категорию основного заболевания. При отсутствии критериев для ИМТ1 случай следует регистрировать как ИМТ2 и рассматривать его как осложнение коморбидной патологии [2]. На основе морфологических исследований с учетом клинических и лабораторно-инструментальных методов устанавливался тип инфаркта миокарда и, как правило, он находил подтверждение при клинико-анатомическом сопоставлении. В условиях ограниченного доступа к высокотехнологичным методам исследования (эхокардиография с контрастом, внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных арте-

рий, магнитно-резонансная томография с контрастом, неинвазивная КАГ, инвазивная КАГ с оценкой эндотелиальной дисфункции) диагноз острого ИМ 2-го типа устанавливается методом исключения [26].

Цель исследования – определить значимые диагностические критерии ИМ 2-го типа на основе клинико-морфологических сопоставлений.

Материал и методы

В основе работы лежит анализ клинико-морфологических исследований 112 человек с различными типами ИМ. Количество мужчин составило 56, женщин – 56 (средний возраст $70,5 \pm 10,5$ года). Одновременно оценивались результаты лабораторно-инструментальных методов исследования, выполненных при жизни пациентов: общий анализ крови, общий анализ мочи, показатели тропонина, миоглобина, КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ. Особое внимание уделялось ЭКГ (изменения сегмента ST, появление патологического зубца Q), ЭхоКГ (показатели фракции выброса левого желудочка, сократительная функция левого желудочка), коронарографии венечных артерий, компьютерной томографии и ультразвуковому исследованию сердца. При этом ИМТ2 установлен у 27-ми мужчин и 31-й женщины. В ряде случаев у секционного стола применялись соли нитросинего тетразолия для определения границ некроза в миокарде. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону, использовались трехцветная окраска по Маллори и Маскону, а также окраска на липиды (Судан III). Числовые показатели записывали в программе Excel 2013, включая расчет среднего арифметического и стандартной ошибки. Микрофотографии сделаны в программе «Видеотест мастер морфология 4.0»

Результаты и обсуждение

В 53-х (91%) наблюдениях в анамнезе выделялись множественные коморбидные патологии. К ним отнесены: гипертоническая болезнь (45), сахарный диабет (15), цереброваскулярные заболевания (13), нарушения ритма сердца (10), злокачественные новообразования (7). В большинстве случаев (82,7%) имело место кратковременное пребывание больных в клинике. Нередко (14 случаев) устанавливалось коматозное состояние обследуемых, что вызвало трудности в качественной диагностике ИМ. На ЭКГ установлен подъем сегмента ST в 52% случаев, в 48% – без такового. При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) регистрировалась фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), которая по Тейхольцу составила в среднем 46%.

Известно, что величина ФВ ниже 40-45% свидетельствует о недостаточности насосной функции сердца.

При аутопсии (16 случаев) в миокарде выявлялись очаги рубцовой ткани, не обнаруженные ранее. Содержание тропонина в сыворотке крови определялось во всех случаях. Данное исследование 23 раза проводилось однократно. Уровень сердечного биомаркера тропонина был равен в среднем $794,75$ нг/мл ($13,37$ - 2870 нг/мл). Концентрация креатинфосфокиназы (КФК-МВ) в сыворотке крови составляла в среднем $63,06$ Ед/л (18 - 250 Ед/л). У 38-ми (65%) обследованных отмечался лейкоцитоз $15 \pm 4,5 \times 10^9$ Ед/л.

Alain Putot et al. (2020 г.) [17] утверждают, что КАГ или ЧКВ могут привести к ухудшению прогноза заболевания при ИМТ2. Результаты клинико-анатомического анализа свидетельствуют о неблагоприятном хирургическом лечении, когда оперативное пособие (КАГ, ЧКВ) выполнялось в условиях распространенного некроза миокарда (13 случаев). Масса сердца равнялась в среднем $494 \pm 30,8$ г. Увеличение массы органа объяснялось преимущественно коморбидной патологией.

Отек легких выявлялся в 46% случаев, когда масса органа была выше нормальных показателей (350 - 570 г.). При макроскопическом исследовании сердца (21 случай) обнаружен некроз миокарда, составляющий в среднем $24,3 \pm 17,56$ см². Инфаркт миокарда по локализации распределился следующим образом: передне-перегородочная область – 7 случаев, циркуляторный инфаркт – 6, задне-перегородочная область – 4, нижняя стенка левого желудочка – 2, передняя стенка левого желудочка – 2. В правом желудочке некроз миокарда не регистрировался. Наиболее часто инфаркт миокарда носил трансмуральный характер (8), другими вариантами являлись: субэндокардиальный (7), интрамуральный (5) и субэпикардиальный (1). Необходимо отметить частое субэндокардиальное расположение инфарктированной зоны, которое следует учитывать при вскрытии сердца во избежание ошибочной трактовки случая.

При морфологической оценке степени атеросклеротического поражения коронарных артерий использовалась следующая градация: сужение просвета артерии до 25%, на 50%, на 75% и более. Выраженное атеросклеротическое поражение имело место в передней межжелудочковой ветви (55,6%), огибающей артерии (51,7%), правой коронарной артерии (49,1%). При микроскопическом исследовании в цитоплазме кардиомиоцитов выявля-

лось скопление липофусцина преимущественно в перинуклеарных зонах (рис. 1,4). Нами описывались очаги кардиосклероза с фокусами жировой ткани и хаотичным расположением гипертрофированных кардиомиоцитов. Сохранные миоциты выглядели деформированными, ядра клеток становились более крупными, округлыми или, наоборот, приобретали вытянутую форму (рис. 1-4).

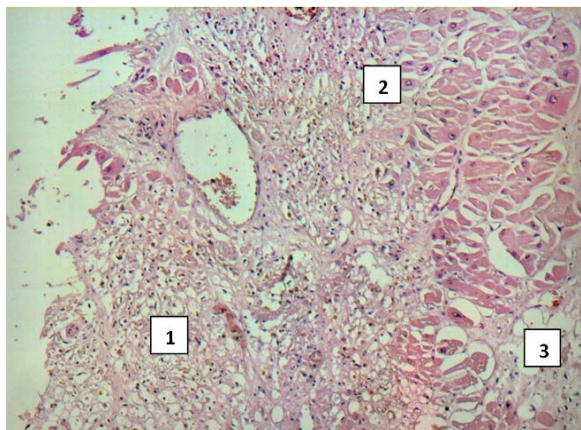


Рис. 1. Переходная зона эндокарда и миокарда. Эндокард утолщен за счет отека, базальная мембрана оголена в условиях некролиза, лизиса эндотелия и его десквамации (1). В миокарде отек тканей, ячеистое строение вакуолизованных кардиомиоцитов, вплоть до их некролиза. По периферии в строме имеет место лимфо-лейкоцитарная инфильтрация, видны фокусы кровоизлияний. В цитоплазме клеток – скопление липофусцина, особенно в перинуклеарной зоне. Очаги гипертрофированных кардиомиоцитов разбросаны, визуализируются редкие клетки с истонченным ядром (2) вперемешку с очагами липосклероза (3). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

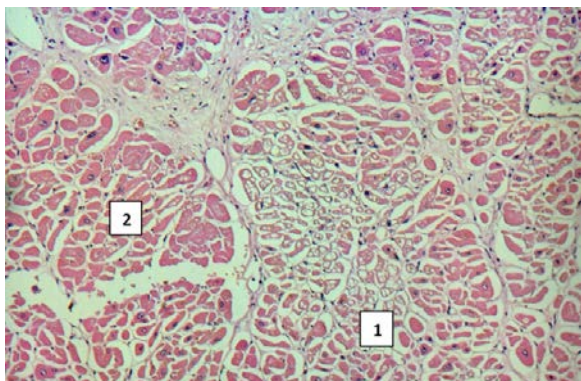


Рис. 2. Миокард. В миокарде миоциты с некробиотическими изменениями, видны полнокровные сосуды и отек интерстиции с гипертрофированными ядрами. Мелкие очаги эритродиapedеза, скопления вакуолизованных кардиомиоцитов различной формы и размеров (1), некробиотические изменения (2). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Очаги ишемического повреждения миокарда имеют повышенную эозинофильную окраску, волнообразную формацию в сочетании с участками выраженной вакуольной дистрофии миоцитов (рис. 3,4). К зоне некроза миокарда плотно примыкала вытянутая, обхватывающая ободком, воспалительная демаркация, представленная полнокровными мелкими и мельчайшими сосудами, фокусами кровоизлияний, отека, диффузной, преимуще-

ственно лейкоцитарной инфильтрацией с примесью других клеточных элементов.

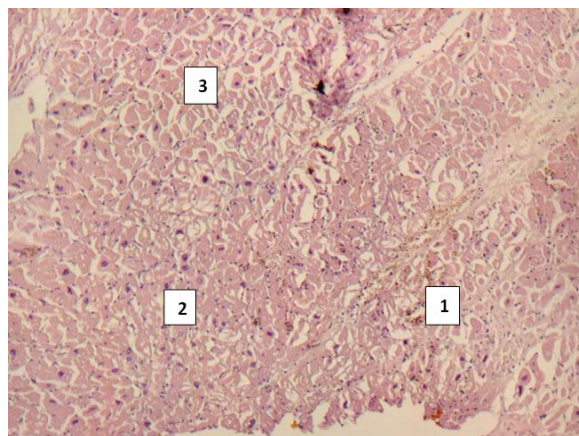


Рис. 3. Миокард. В миокарде определяются участки некроза с лейкоцитарной инфильтрацией и мелкими кровоизлияниями по периферии (1). Строма интактных отделов сердца в состоянии выраженного отека (3). Регистрируются участки волнообразной деформации и фрагментации мышечных волокон с фокусами выраженной вакуольной дистрофии миокарда (2). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

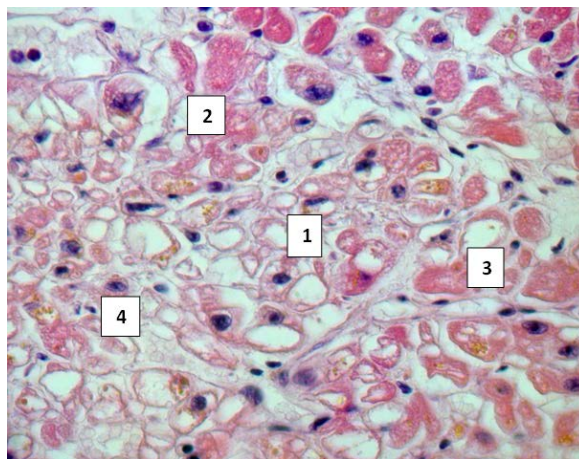


Рис. 4. Миокард. Детали исследования. Кардиомиоциты с ячеистой или вакуолизированной цитоплазмой (1) вперемешку с истонченными и гипертрофированными ядрами (2). В цитоплазме клеток видно скопление липофусциновой массы, преимущественно в перинуклеарной зоне (3), участки стромального липосклероза (4). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Майорова М.В. [27] описывает очаги миоцитолита с ячеистой или вакуолизированной цитоплазмой и некролиза кардиомиоцитов при сахарном диабете. Следует предположить, что найденные дистрофические и некробиотические изменения клеточных элементов могут быть приняты за дополнительный морфологический критерий вероятности развития ИМТ2. Подобные изменения оказались характерными для ИМТ2 в случаях, когда основными заболеваниями были гипертоническая болезнь, сахарный диабет, цереброваскулярное заболевание, злокачественные новообразования и другие.

Заключение

Для оптимизации посмертной диагностики ИМ целесообразно выделять типы за-

болевания с опорой на четкие морфологические критерии. Субэндокардиальный ИМ более характерен для ИМ 2-го типа. Структурная поломка инфарктированной зоны наряду с вполне прогнозируемыми изменениями (в центре однородная, бесструктурная эозинфильная масса, по периферии – демаркационное воспаление) характеризуется расположением в непосредственной близости от нее вакуольной дистрофии кардиомиоцитов, вплоть до их некробиоза. Последнее более характерно для ИМ 2-го типа в условиях хронической гибернации органа. При обозначенном типе ИМ данные анамнеза, клинико-лабораторных,

функциональных, инструментальных методов исследования, результаты аутопсии во многом свидетельствуют о целесообразности поиска основного заболевания. В качестве первоначальной причины смерти по отношению к ИМ 2-го типа были определены различные нозологические формы. К ним отнесены группа ишемической болезни сердца, цереброваскулярное заболевание, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, злокачественные новообразования и другие, которые могут привести к развитию необратимого метаболического расстройств и гибернации миокарда.

Конфликт интересов не заявлен.

Сведения об авторах статьи:

Мустафин Тагир Исламнурович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kaf-pa@bashgmu.ru.

Шекин Сергей Витальевич – к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ РБ ГКБ № 21. Адрес: 450071, г. Уфа, ул. Лесной проезд, 3.

Шекин Влас Сергеевич – аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: vlas-s@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайратьянц, О.В. Инфаркт миокарда и острый коронарный синдром: дефиниции, классификация и критерии диагностики / О.В. Зайратьянц, О.Д. Мишнев, Л.В. Кактурский // Архив патологии. – 2014. – Т. 76, № 6. – С. 3-11.
2. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция) / О.В. Аверков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 6. – С. 7-21. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-7-21.
3. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 138, № 20. – P. e618-e651. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000617.
4. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? / Y. Sandoval [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 63, № 20. – P. 2079-2087. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.541.
5. Type 2 myocardial infarction: a descriptive analysis and comparison with type 1 myocardial infarction / U. Landes [et al.] // Journal of cardiology. – 2016. – Vol. 67, № 1. – P. 51-56. DOI: 10.1016/j.jcc.2015.04.001.
6. Gender differences in the decrease of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the last 20 years in Switzerland / D. Radovanovic [et al.] // Open Heart. – 2017. – Vol. 4, № 2. – P. e000689. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000689.
7. A systematic review on the triggers and clinical features of type 2 myocardial infarction / W. Guangqiang [et al.] // Clin Cardiol. – 2019. – Vol. 42, № 10. – P. 1019-1027. DOI: 10.1002/clc.23230.
8. Type 2 myocardial infarction in clinical practice / T. Baron [et al.] // Heart. – 2015. – Vol. 101, № 2. – P. 101-106. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306093.
9. Impact on long-term mortality of presence of obstructive coronary artery disease and classification of myocardial infarction / T. Baron [et al.] // Am J Med. – 2016. – Vol. 129, № 4. – P. 398-406. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.11.035.
10. Type-II myocardial infarction – patient characteristics, management and outcomes / G.Y. Stein [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e84285. DOI: 10.1371/journal.pone.0084285.
11. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction / A.S.V. Shah [et al.] // Am J Med. – 2015. – Vol. 128, № 5. – P. 493-501. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.10.056.
12. Sandoval, Y. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury / Y. Sandoval, K. Thygesen // Clin Chem. – 2017. – Vol. 63, № 1. – P. 101-107. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255521.
13. Diagnostic accuracy of a new high-sensitivity troponin I assay and five accelerated diagnostic pathways for ruling out acute myocardial infarction and acute coronary syndrome / J.H. Greenslade [et al.] // Annals of Emergency Medicine. – 2018. – Vol. 71, № 4. – P. 439-451. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2017.10.030.
14. Discordance between ICD-coded myocardial infarction and diagnosis according to the universal definition of myocardial infarction / J. Diaz-Garzon [et al.] // Clin Chem. – 2017. – Vol. 63, № 1. – P. 415-419. DOI: 10.1373/clinchem.2016.263764.
15. Основы клинико-анатомического анализа при различных типах инфаркта миокарда / Т.И. Мустафин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 18-21.
16. Impact of type 2 myocardial infarction (MI) on hospital-level MI outcomes: implications for quality and public reporting / S. Arora [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7, № 7. – P. e008661. DOI: 10.1161/JAHA.118.008661.
17. Type 2 myocardial infarction: a geriatric population-based model of pathogenesis / A. Putot [et al.] // Aging Dis. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 108-117. DOI: 10.14336/AD.2019.0405.
18. Incident type 2 myocardial infarction in a cohort of patients undergoing coronary or peripheral arterial angiography / H.K. Gaggin [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135, № 2. – P. 116-127. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023052.
19. Javed, U. Beta-adrenergic blockers for chronic heart failure / U. Javed, P.C. Deedwania // Cardiol Rev. – 2009. – Vol. 17, № 6. – P. 287-292. DOI: 10.1097/CRD.0b013e3181bdf63e.
20. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination / R.S. Wright [et al.] // Ann Intern Med. – 2002. – Vol. 137, № 7. – P. 563-570. DOI: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00007.
21. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes / P. Ammann [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol. 41, № 11. – P. 2004-2009. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00421-2.
22. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care / K. Thygesen [et al.] // Eur Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 18. – P. 2197-2204. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq251.
23. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third universal definition of myocardial infarction global task force: heart failure section / J.L. Januzzi Jr [et al.] // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33, № 18. – P. 2265-2271. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs191.

24. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new chronic kidney disease-epidemiology collaboration group formula / F.A. McAlister [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2012. – Vol. 5, № 3. – P. 309-314. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966242.
25. Siddiqui, Y. Nonischemic myocardial changes detected by cardiac magnetic resonance in critical care patients with sepsis / Y. Siddiqui, E.D. Crouser, S.V. Raman // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 188, № 8. – P. 1037-1039. DOI: 10.1164/rccm.201304-0744LE.
26. Классификация типов острого инфаркта миокарда и предпосылки для ее создания. Инфаркт миокарда второго типа / О.Ю. Кузнецова [и др.] // *Российский семейный врач.* – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 5-15. DOI: 10.17816/RFD201735-15.
27. Майорова, М.В. Патоморфология миокарда у умерших от ишемической болезни сердца и сахарного диабета / М.В. Майорова, В.И. Демидов, Е.А. Конкина // *Вестник Ивановской медицинской академии.* – 2011. – Т. 16, № 3. – С.13-18.

REFERENCES

1. Zairat'yants, O.V. Infarkt miokarda i ostryi koronarnyi sindrom: definitsii, klassifikatsiya i kriterii diagnostiki / O.V. Zairat'yants, O.D. Mishnev, L.V. Kakturskii // *Arkhiv patologii.* – 2014. – Т. 76, № 6. – С. 3-11. (In Russ)
2. Differentsirovannyi podkhod v diagnostike, formulirovke diagnoza, vedenii bol'nykh i statisticheskom uchete infarkta miokarda 2 tipa (soglasovannaya pozitsiya) / O.V. Averkov [i dr.] // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* – 2019. – Т. 24, № 6. – С. 7-21. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-7-21.
3. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138, № 20. – P. e618-e651. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000617. (In Russ)
4. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? / Y. Sandoval [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 20. – P. 2079-2087. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.541.
5. Type 2 myocardial infarction: a descriptive analysis and comparison with type 1 myocardial infarction / U. Landes [et al.] // *Journal of cardiology.* – 2016. – Vol. 67, № 1. – P. 51-56. DOI: 10.1016/j.jcc.2015.04.001.
6. Gender differences in the decrease of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the last 20 years in Switzerland / D. Radovanovic [et al.] // *Open Heart.* – 2017. – Vol. 4, № 2. – P. e000689. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000689.
7. A systematic review on the triggers and clinical features of type 2 myocardial infarction / W. Guangqiang [et al.] // *Clin Cardiol.* – 2019. – Vol. 42, № 10. – P. 1019-1027. DOI: 10.1002/clc.23230.
8. Type 2 myocardial infarction in clinical practice / T. Baron [et al.] // *Heart.* – 2015. – Vol. 101, № 2. – P. 101-106. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306093.
9. Impact on long-term mortality of presence of obstructive coronary artery disease and classification of myocardial infarction / T. Baron [et al.] // *Am J Med.* – 2016. – Vol. 129, № 4. – P. 398-406. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.11.035.
10. Type-II myocardial infarction – patient characteristics, management and outcomes / G.Y. Stein [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e84285. DOI: 10.1371/journal.pone.0084285.
11. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction / A.S.V. Shah [et al.] // *Am J Med.* – 2015. – Vol. 128, № 5. – P. 493-501. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.10.056.
12. Sandoval, Y. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury / Y. Sandoval, K. Thygesen // *Clin Chem.* – 2017. – Vol. 63, № 1. – P. 101-107. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255521.
13. Diagnostic accuracy of a new high-sensitivity troponin I assay and five accelerated diagnostic pathways for ruling out acute myocardial infarction and acute coronary syndrome / J.H. Greenslade [et al.] // *Annals of Emergency Medicine.* – 2018. – Vol. 71, № 4. – P. 439-451. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2017.10.030.
14. Discordance between ICD-coded myocardial infarction and diagnosis according to the universal definition of myocardial infarction / J. Diaz-Garzon [et al.] // *Clin Chem.* – 2017. – Vol. 63, № 1. – P. 415-419. DOI: 10.1373/clinchem.2016.263764.
15. Osnovy kliniko-anatomicheskogo analiza pri razlichnykh tipakh infarkta miokarda / T.I. Mustafin [i dr.] // *Meditinskii vestnik Bashkortostana.* – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 18-21. (In Russ)
16. Impact of type 2 myocardial infarction (MI) on hospital-level MI outcomes: implications for quality and public reporting / S. Arora [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, № 7. – P. e008661. DOI: 10.1161/JAHA.118.008661.
17. Type 2 myocardial infarction: a geriatric population-based model of pathogenesis / A. Putot [et al.] // *Aging Dis.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 108-117. DOI: 10.14336/AD.2019.0405.
18. Incident type 2 myocardial infarction in a cohort of patients undergoing coronary or peripheral arterial angiography / H.K. Gaggin [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135, № 2. – P. 116-127. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023052.
19. Javed, U. Beta-adrenergic blockers for chronic heart failure / U. Javed, P.C. Deedwania // *Cardiol Rev.* – 2009. – Vol. 17, № 6. – P. 287-292. DOI: 10.1097/CRD.0b013e3181bdf63e.
20. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination / R.S. Wright [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2002. – Vol. 137, № 7. – P. 563-570. DOI: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00007.
21. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes / P. Ammann [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, № 11. – P. 2004-2009. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00421-2.
22. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care / K. Thygesen [et al.] // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 18. – P. 2197-2204. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq251.
23. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third universal definition of myocardial infarction global task force: heart failure section / J.L. Januzzi Jr [et al.] // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 18. – P. 2265-2271. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs191.
24. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new chronic kidney disease-epidemiology collaboration group formula / F.A. McAlister [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2012. – Vol. 5, № 3. – P. 309-314. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966242.
25. Siddiqui, Y. Nonischemic myocardial changes detected by cardiac magnetic resonance in critical care patients with sepsis / Y. Siddiqui, E.D. Crouser, S.V. Raman // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 188, № 8. – P. 1037-1039. DOI: 10.1164/rccm.201304-0744LE.
26. Klassifikatsiya tipov ostrogo infarkta miokarda i predposylki dlya ee sozdaniya. Infarkt miokarda vtorogo tipa / O.Yu. Kuznetsova [i dr.] // *Rossiiskii semeinyi vrach.* – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 5-15. DOI: 10.17816/RFD201735-15. (In Russ)
27. Maiorova, M.V. Patomorfologiya miokarda u umershih ot ishemicheskoi bolezni serdtsa i sakharnogo diabeta / M.V. Maiorova, V.I. Demidov, E.A. Konkina // *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii.* – 2011. – Т. 16, № 3. – С.13-18. (In Russ)

Л.А. Зюлькина¹, Н.В. Булкина², П.В. Иванов¹, Д.Ю. Аведова², С.С. Камышов¹
**ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ КСЕНОГЕННЫХ
ГУБЧАТЫХ КОСТНЫХ БЛОКОВ В АМБУЛАТОРНОЙ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

*ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов*

В статье приведены результаты проспективного исследования 40 пациентов в возрасте от 21 года до 45 лет, которым проводили операцию atraumatic removal of a tooth с последующим заполнением лунки остеопластическими ксеногенными материалами.

Цель исследования: провести оценку эффективности использования отечественных ксеногенных губчатых костных блоков для аугментации лунки после операции удаления зуба.

Материал и методы. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от применяемого материала. В 1-ю группу вошли 20 пациентов, которым имплантировали импортный остеопластический материал «Bio-Oss Collagen» («Geistlich», Швейцария), пациентам 2-й группы (20 пациентов) имплантировали отечественный остеопластический материал – губчатые костные блоки «Bio-Ost CUBE Collagen» (ООО «Кардиоплант», Россия).

Результаты. Установлено, что у пациентов 1-й группы формирование костной ткани в зоне дефекта шло более быстрыми темпами и с более высоким качеством. Применение отечественного остеопластического материала «Bio-Ost CUBE Collagen» сопровождалось более низкими темпами заполнения костной полости, однако динамика репаративного остеогенеза и полученный объем новообразованной кости свидетельствуют о достаточной эффективности клинического применения данного материала для дальнейшего комплексного имплантологического лечения.

Заключение. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что отечественный ксеногенный остеопластический материал (губчатые костные блоки «Bio-Ost CUBE Collagen») может служить биоматериалом выбора при проведении аугментации лунки после проведения операции удаления зуба.

Ключевые слова: репаративный остеогенез, остеопластический материал, удаление зуба, ксеногенные биоимплантаты, плотность костной ткани.

L.A. Ziulkina, N.V. Bulkina, P.V. Ivanov, D.Yu. Avedova, S.S. Kamyshev
**EXPERIENCE IN USING DOMESTIC XENOGENIC SPONGY BONE BLOCKS
IN OUTPATIENT DENTAL PRACTICE**

The results of a prospective study of 40 patients aged 21 to 45 years old who underwent atraumatic tooth extraction followed by filling the socket with osteoplastic xenogenic materials are presented in the article.

The aim of the study was to assess the effectiveness of the use of domestic xenogeneic cancellous bone blocks for augmentation of the hole after surgical removal of a tooth.

Material and methods. Patients were divided into 2 groups depending on the material used. The first group consisted of 20 patients who were implanted with imported osteoplastic material «Bio-OSS Collagen» («Geistlich, Switzerland), patients of group 2 (20 patients) were implanted with domestic osteoplastic material – spongy bone blocks» Bio-Ost CUBE Collagen «(Cardioplast LLC, Russia).

Results. It was found that the formation of bone tissue in the defect zone was faster and of higher quality in group I patients. The use of domestic osteoplastic material was accompanied by a lower rate of filling of the bone cavity but the dynamics of reparative osteogenesis and the resulting volume of newly formed bone indicate sufficient effectiveness of the clinical use of domestic osteoplastic material «Bio-ost CUBE Collagen» for further complex implantological treatment.

Conclusion. The results of the study allow us to conclude that the domestic xenogenic osteoplastic material (spongy bone blocks «Bio-Ost CUBE Collagen») can serve as the biomaterial of choice for the augmentation of the hole after the tooth extraction.

Key words: reparative osteogenesis, osteoplastic material, tooth extraction, xenogenic bioimplants, bone density.

Целью стоматологического лечения является обеспечение здоровой полости рта и восстановление основных функций зубочелюстной системы [2,5,6]. Современные исследования в стоматологии, особенно в пародонтологии, имплантологии, реставрации зубов и протезировании, подчеркивают важность восполнения полноценной функции и прогнозируемых эстетических результатов стоматологического лечения [4]. Важными с точки зрения оптимального достижения результата являются проблема сохранения лунки удаленного зуба и профилактика потери объема альвеолярной кости [3]. В случае утраты функциональной нагрузки развивается редукция альвеолярного гребня, существенно ухудшающая условия для полноценного комплексно-

го лечения пациента. В связи с вышеизложенным актуальным является исследование, позволяющее оценить эффективность использования отечественных ксеногенных материалов при аугментации лунки после операции удаления зуба.

Цель исследования: провести оценку эффективности использования отечественных ксеногенных губчатых костных блоков для аугментации лунки после операции удаления зуба.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование 40 пациентов в возрасте от 21 года до 45 лет, которым проводили операцию atraumatic removal of a tooth с последующим заполнением лунки остеопластическими ксеногенными материалами.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от применяемого материала. В 1-ю группу вошли 20 пациентов, которым имплантировали импортный остеопластический материал «Bio-Oss Collagen» («Geistlich», Швейцария), пациентам 2-й группы (20 пациентов) имплантировали отечественный остеопластический материал – губчатые костные блоки «Bio-Ost CUBE Collagen» (ООО «Кардиоплант», Россия).

Атравматичное удаление зуба проводили с использованием рекомендаций Ф. Акияши и И. Томохиро [1]. В ходе операции удаления зуба пациентам проводили щадящее отслаивание слизисто-надкостничного лоскута для сохранения периостального кровотока до уровня, достаточного для визуализации круговой связки зуба. Проводили разрушение круговой связки на глубине 3–5 мм, щипцы накладывали таким образом, чтобы предотвратить отлом стенки лунки удаляемого зуба, в случае отлома пациент исключался из исследования. После экстракции зуба проводили тщательную хирургическую обработку лунки и пенетрацию в губчатое вещество для стимуляции кровотока. В лунку удаленного зуба укладывали остеопластический материал в соответствии с исследуемой группой, после чего ее закрывали кортикальной мембраной «Bio-Ost Cortical membrane». При удалении фронтальных зубов применяли методику атравматичного удаления зуба с использованием набора «Venex-Control» компании «Meisinger». В послеоперационном периоде больных наблюдали на 3-и, 5- и 7-е сутки после операции. Рентгенологическую оценку эффективности использования отечественных ксеногенных губчатых костных блоков для аугментации лунки проводили через 1,3 6 и 12 месяцев.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью параметрического и непараметрического анализов с использованием пакетов прикладных программ Statistica 8.0 for Windows (StatSoft-Russia) и Microsoft Office Excel 2007. Оценку различий между выборками проводили с использованием критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

В послеоперационном периоде больных наблюдали на 3-и, 5- и 7-е сутки после операции. Наблюдение пациентов в послеоперационный период позволило установить, что наименее выраженная воспалительная реакция наблюдалась у пациентов 1-й группы. Так, после проведенного оперативного вмешательства болевой синдром наблюдали у 8

(40%) пациентов данной группы, 7 человек (35%) в первые сутки принимали анальгетики. Срок купирования болевой реакции составил в среднем 1 сутки. Коллатеральный отек наблюдали у 11 (55%) пациентов в течение 2-х дней. Течение послеоперационного периода у 2 (10%) пациентов сопровождалось температурной реакцией, у 4 (20%) пациентов – увеличением регионарных лимфатических узлов.

Использование отечественного остеопластического материала у пациентов 2-й группы сопровождалось более выраженной воспалительной реакцией организма на оперативное вмешательство по сравнению с пациентами 1-й группы. Установлено, что послеоперационный период сопровождался болевыми ощущениями у 11 (55%) больных 2-ой группы (при значении показателя 40% в 1-й группе), 9 из которых в первые двое суток принимали анальгетики. Коллатеральный отек мягких тканей отмечался у 13 (65%) больных (при значении 55% в 1-й группе) и сохранялся около 3 дней. Двое (10%) пациентов жаловались на повышение температуры тела в течение суток после операции. Увеличение регионарных лимфатических узлов выявлено у 7 (35%) больных, нормализация увеличенных лимфатических узлов отмечалась лишь к 5-м суткам наблюдений.

Проведенное рентгенологическое исследование у пациентов исследуемых групп позволило установить различную динамику регенерации костной ткани челюстей в зоне операции. Так, наилучшие показатели темпов остеорегенерации выявлены при обследовании пациентов 1-й группы – через месяц после лечения у 14 (70%) пациентов зарегистрированы начальные признаки наличия тени костного регенерата. На этапе 3-х месяцев у 16 (80%) больных наблюдали уменьшение объема костного дефекта в 2 раза, формирование новообразованной кости. К 6 месяцам наблюдений у 19 (95%) пациентов отмечали заполнение дефекта костным регенератом на 100% от общего объема, к 12 месяцам у всех пациентов данной группы констатировали полную регенерацию костного дефекта.

Мониторинг темпов регенерации кости в лунке удаленного зуба у пациентов 2-й группы продемонстрировал более медленные сроки образования кости в зоне костного дефекта по сравнению с пациентами 1-й группы. Так, при анализе компьютерных томограмм через месяц после лечения у 11 (55%) пациентов 2-й группы выявлены начальные признаки наличия тени костного регенерата. На этапе 3-

х месяцев у 12 (60%) больных наблюдали уменьшение объема костного дефекта в 2 раза. К 6 месяцам наблюдений у 12 (60%) пациентов данной группы отмечали заполнение дефекта костным регенератом на 100% от общего объема, к 12 месяцам констатировали полную регенерацию костного дефекта у 18 (90%) пациентов данной группы. У 2-х (10%) пациентов этой группы визуализировался нечеткий трабекулярный рисунок кости.

В ходе исследования установлено, что качество костной ткани по шкале электронной плотности Хаунсфилда в области хирургического вмешательства у пациентов 1-й группы, лечение которых проводилось с применением остеопластического материала «Bio-Oss Collagen», к концу срока наблюдения соответствовало качеству здоровой кости и составило $1795 \pm 8,7$ ЕД, в то время как у пациентов 2-й группы, лечение которых проводилось с применением отечественного остеопластического материала «Bio-ost CUBE Collagen» аналогичный показатель к концу срока наблюдения составил $1687 \pm 8,7$ ЕД, что несколько ниже результата у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов 1-й группы формирование костной ткани в зоне дефекта

шло более быстрыми темпами и с более высоким качеством. Применение отечественного остеопластического материала сопровождалось более низкими темпами заполнения костной полости, однако динамика репаративного остеогенеза и полученный объем новообразованной кости свидетельствуют о достаточной эффективности клинического применения отечественного остеопластического материала «Bio-ost CUBE Collagen» для дальнейшего комплексного имплантологического лечения.

Заключение

Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что отечественный ксеногенный остеопластический материал (губчатые костные блоки «Bio-Ost CUBE Collagen») может служить биоматериалом выбора при проведении аугментации лунки после проведения операции удаления зуба. Российское производство материала обеспечивает его прогнозируемую доступность в условиях расширяющихся процессов импортозамещения, позволяя осуществлять реконструктивное стоматологическое лечение более широкому кругу нуждающихся в подобном лечении пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Зюлькина Лариса Алексеевна – д.м.н., доцент, завкафедрой стоматологии ФГБОУ ВО ПГУ Минобрнауки РФ. Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40. E-mail:larisastom@yandex.ru.

Булкина Наталия Вячеславовна – д.м.н., профессор, завкафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

Иванов Петр Владимирович – д.м.н., доцент, профессор кафедры стоматологии ФГБОУ ВО ПГУ Минобрнауки РФ. Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40.

Аведова Диана Юрьевна – соискатель кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

Камышов Сергей Сергеевич – аспирант кафедры стоматологии ФГБОУ ВО ПГУ Минобрнауки РФ. Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акияши, Ф. 4D-имплантологическое лечение: эстетические аспекты работы с мягкими тканями: пер. с англ. / Ф. Акияши, И. Томохиро. – Львов: ГалДент, 2015. – 212 с.
2. Грудянов, А.И. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 96 с.
3. Клинико-рентгенологическое особенности регенерации тканей после аугментации лунки удаленного зуба с помощью различных остеопластических материалов и мембран / А.А. Михайловский А.А. [и др.] // Стоматология. – 2014. – №4. – С. 37-40.
4. Саадун, А. П. Эстетика мягких тканей в области зубов и имплантатов: пер. с англ. / Андре П. Саадун. – Львов: ГалДент, 2013. – 179 с.
5. Assessing the case rate of inflammation in periodontal tissues in the Penza region / G.V. Emelina [at al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. - 2018. - № 10(4). - P: 973-975.
6. Bulkina, N.V. Investigation of molecular mechanisms of reparative-regenerative processes in the wound with chitosan membrane stimulation / N.V. Bulkina, A.P. Vedyayeva // J. Clin. Periodontology. – 2018. – Vol. 45. – Suppl. 19. – June 2018. – P. 268.

REFERENCES

1. Akiyashi, F. 4D-implantologicheskoe lechenie: esteticheskie aspekty raboty s myagkimi tkanyami : per. s angl. / F. Akiyashi, I. Tomohiro. – L'vov : GalDent, 2015. – 212 s. (In Russ.).
2. Grudyanov, A. I. Etiologiya i patogenez vospalitel'nyh zabolevanij parodonta / A. I. Grudyanov, E. V. Fomenko. – M. : Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2010. – 96 s. (In Russ.).
3. Kliniko-rentgenologicheskoe osobennosti regeneracii tkanej posle augmentacii lunki udalennogo zuba s pomoshch'yu razlichnyh osteoplasticheskikh materialov i membran / A. A. Mihajlovskij A. A. [i dr.] // Stomatologiya. – 2014. – № 4. – S. 37-40. (In Russ.).
4. Saadun, A. P. Estetika myagkih tkanej v oblasti zubov i implantatov : per. s angl. / Andre P. Saadun. – L'vov : GalDent, 2013. – 179 s.
5. Assessing the case rate of inflammation in periodontal tissues in the Penza region / G.V. Emelina [at al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. - 2018. - № 10(4). - P. 973-975.
6. Bulkina, N.V. Investigation of molecular mechanisms of reparative-regenerative processes in the wound with chitosan membrane stimulation / N.V. Bulkina, A.P. Vedyayeva // J. Clin. Periodontology. – 2018. – Vol. 45. – Suppl. 19. – June 2018. – P. 268.

УДК 577.175.44:612.392.64(57.084)
© Коллектив авторов, 2021

Л.Ф. Алмакаева¹, Г.А. Байбурина¹, Д.Э. Байбурина¹, Ф.Х. Камилов¹, Д.Ю. Гребнев²

**РЕФЕРЕНТНАЯ И ОПЕРАТИВНАЯ ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ПАМЯТЬ
ПОТОМСТВА КРЫС С МЕРКАЗОЛИЛОВЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ
И КОРРЕКЦИЕЙ ГИПОТИРЕОЗА ЙОДСАХАРИДНЫМ КОМПЛЕКСОМ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Екатеринбург

Цель работы – исследование референтной и оперативной пространственной памяти потомства животных с экспериментальным гипотиреозом и оценка эффективности коррекции гипотиреоза новым йодсахаридным комплексом.

Материал и методы. Двухмесячные крысята-самцы – потомство крыс с гипотиреозом (мерказолил внутрижелудочно 2,5 мг/100 г массы тела 21 день) (опытная группа), часть из которых до спаривания 30 дней находилась на общевиварном рационе (группа сравнения), а часть на йодобогащенном – получала йодсахаридный комплекс йодстевиолгликозид ребаудиозид А 2,5 мкг йода/100 г массы тела (основная группа). В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли уровни тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина, общего трийодтиронина. Для оценки пространственного обучения и памяти животных использовали тест «Восьмирукавный радиальный лабиринт».

Результаты проведенных исследований показали, что мерказолиловый гипотиреоз у родителей экспериментальных животных негативно отражается на тиреоидном гормоногенезе потомства, вызывает развитие нарушений оперативной и долговременной памяти, существенно снижая средний балл на этапах тестирования. У потомства крыс, которые провели 30-дневный восстановительный период на общевиварном питании, уровень тиреотропина в плазме крови оставался повышенным, а уровень свободного тироксина сниженным, что свидетельствует о сохранении гипотиреоза. Содержание животных на йодобогащенном рационе способствовало восстановлению у потомства функциональной активности щитовидной железы и улучшению показателей референтной и оперативной пространственной памяти.

Ключевые слова: экспериментальный гипотиреоз, тиреотропный гормон, тироксин, трийодтиронин, референтная и оперативная память, йодсахаридный комплекс.

L.F. Almaeva, G.A. Bayburina, D.E. Bayburina, F.Kh. Kamilov, D.Yu. Grebnev

**REFERENCE AND OPERATIVE SPATIAL MEMORY OF RATS BROOD
WITH MERCAZOLYL HYPOTHYROIDISM AND CORRECTION
OF HYPOTHYROIDISM WITH IODINE SACCHARIDE COMPLEX**

The aim of this work is to study the reference and operational spatial memory of animals brood with experimental hypothyroidism and to evaluate the effectiveness of hypothyroidism correction with a new iodine-saccharide complex.

The object of the study: two-month-old male rats – the offspring of rats with hypothyroidism (mercazolyil intragastrically 2.5 mg / 100 g body weight for 21 days) (experimental group), some of which were on a general food ration for 30 days before mating (comparison group), and some on iodine-enriched - received iodine-saccharide complex iodosteviol glycoside rebaudioside A 2.5 µg iodine / 100 g body weight (main group). In blood plasma, the levels of thyroid-stimulating hormone, total and free thyroxine, and total triiodothyronine were determined by enzyme immunoassay. To assess the spatial learning and memory of animals we used the test «Eight-arm radial maze».

The results of the studies showed that mercazolyil hypothyroidism in parents of experimental animals negatively affects the thyroid hormone genesis of the offspring, causes the development of impaired operative and long-term memory, significantly reducing the average score at the testing stages. In the offspring of rats that underwent a 30-day recovery period on general food, the level of thyrotropin in the blood plasma remained elevated, and the level of free thyroxine decreased, indicating the persistence of hypothyroidism. Keeping animals on an iodine-enriched diet promoted the restoration of the functional activity of the thyroid gland in the offspring and an improvement in the indices of reference and operational spatial memory.

Key words: experimental hypothyroidism, thyrotropin, thyroxine, triiodothyronine, reference and operative memory, iodine-saccharide complex.

В большинстве стран патология щитовидной железы занимает одно из ведущих мест в структуре эндокринных заболеваний [16], что определяется многими факторами, в том числе природным дефицитом йода. Наиболее уязвимыми группами населения к влиянию йододефицита, вызывающего снижение функциональной активности щитовидной железы, являются беременные женщины, кормящие матери и дети. Вопрос влияния дефицита йода на развитие мозга плода и новорожденного, на состояние интеллектуальных способностей и когнитивных

функций детей привлекает особое внимание. Более того, по мнению ряда авторов [2,5,9,13] дефицит йода препятствует социально-экономическому прогрессу в развитии общества. Влияние йодного дефицита на интеллектуальные способности человека представляется ведущим аргументом при внедрении стратегии йодной профилактики в странах, где йододефицит является проблемой государственного уровня. На территории Башкортостана, являющегося одним из регионов России с природной недостаточностью содержания йода в почве и

воде, распространенность зоба среди женского населения фертильного возраста составляет более 20% [8]. Тиреоидная недостаточность значительно повышает риск развития выкидыша, врожденных аномалий, увеличению младенческой смертности, задержке физического и умственного развития, вплоть до кретинизма, формированию неонатального или врожденного зоба. Йододефицит является единственной главной причиной предотвратимого повреждения головного мозга у плодов и младенцев, а также замедленного психомоторного развития у маленьких детей [1,2,5,9]. Наиболее частым проявлением йододефицита являются зоб и его осложнения, гипотиреоз и нарушения когнитивных функций [16].

Применение в питании йодированной поваренной соли в качестве простой и эффективной меры профилактики позволило снизить остроту проблемы в большинстве стран [9,16]. Однако при использовании йодированной соли нередко развиваются побочные эффекты. Для их предотвращения предлагается применять продукты, в которых йод связан с органическими соединениями, что позволяет корректировать интенсивность поступления йода. В отличие от поваренной соли йод в этих органоминеральных комплексах лучше сохраняется, выдерживает повышение температуры при термической обработке пищи, не меняет органолептических свойств продуктов и, что наиболее существенно, более равномерно всасывается из желудочно-кишечного тракта, предотвращая временную гиперйодизацию и развитие эффекта Вольфа-Чайкова [10,11]. Для расширения производства йодсодержащих продуктов повседневного спроса (хлебо-булочные изделия, молочные продукты, колбасы и т.д.) особое внимание привлекают применяемые в пищевой промышленности углеводные структуры (пектин, инулин, хитозан, олигосахара), обладающие адьювантными свойствами в отношении йода.

Цель работы – исследование референтной и оперативной пространственной памяти у потомства животных с экспериментальным мерказолиловым гипотиреозом и оценка эффективности коррекции гипотиреоза новым йодсахаридным комплексом.

Материал и методы

Исследования проведены на 40 двухмесячных крысятах-самцах, родившихся у животных соответствующих групп: контрольной (1-я), опытной (2-я), сравнения (3-я), основной (4-я), по 10 особей в каждой, с соблюдением этических норм и рекомендаций по гуманному обращению с лабораторными жи-

вотными. Крысы находились на виварном рационе (комбикорм для лабораторных животных ЗАО «Ассортимент-Агро», Россия) со свободным доступом к воде. У родителей (самки и самцы) крысят опытной группы вызывали развитие гипотиреоза путем внутрижелудочного ежедневного введения в течение 21 суток мерказолила (тиамазола), тормозящего включение йода в тиреоглобулин, по 2,5 мг / 100 г массы тела [4]. Контрольным животным вместо мерказолила ежедневно внутрижелудочно вводили физиологический раствор. На 22-е сутки животных 1- и 2-й групп (каждую в отдельности) спаривали, помещая в клетки по 2 самки и 1 самца. В результате скрещивание крыс, беременность и лактация самок опытной (2-й) группы проходили в условиях мерказолилового гипотиреоза. Родители крысят 3- и 4-й групп в течение 21 суток так же, как и животные 2-й группы, подвергались воздействию тиреостатика, затем в течение 30 суток проходили реабилитацию, после чего их спаривали. Крысы 4-й группы в восстановительном периоде дополнительно к виварному питанию получали новый йодсахаридный комплекс в виде йодстевиолгликозида ребаудиозид А из расчета 2,5 мкг йода/100 г массы тела [6]. Стевиолгликозид ребаудиозид А совместим с технологиями пищевых производств. Он является подсластителем, заменителем сахарозы. Это один из гликозидов растения *Stevia Rebaudiana Bertony*, которое расщепляется в желудочно-кишечном тракте.

У крыс в плазме крови определяли уровни тиреотропного гормона (ТТГ – реагенты ТТН EIA-5296 фирмы DRG Diagnostics GmbH, общего (oT_4) и свободного тироксина (cT_4), общего трийодтиронина (oT_3) (реагенты ЗАО «Вектор-Бест», Россия) методом иммуноферментного анализа (анализатор «Stat Fox 2100», США) и рассчитывали отношение oT_3/oT_4 , характеризующее процессы йодизации тиреоглобулина и $oT_3+oT_4/ТТГ$ и свидетельствующее о нарушении механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [7].

Для оценки пространственного обучения и памяти животных был использован тест «Восьмирукавный радиальный лабиринт». При составлении протокола тестирования руководствовались рекомендациями [3,15]. Крыс тестировали 2 раза в день с интервалом 60 минут. Общая продолжительность исследования составила 6 дней, пятый – день отдыха. В ходе эксперимента фиксировались количество корректных входов в рукава (с извлечением приманки) и число ошибок (любой некорректный вход в рукав) с последующей

оценкой памяти (в баллах) по формуле: (количество корректных входов) – (количество некорректных входов) / (количество корректных входов) + (количество некорректных входов) [15]. Способ подсчета описывает индивидуальную производительность памяти: показатель 1, отражает безошибочное выполнение испытания, а показатель -1, указывает на противоположный результат (ни одного корректного входа).

Описательная статистика данных включала расчет средних значений и среднеквадратичных отклонений $M \pm \sigma$. При нормальном распределении признака в группах выборки (критерий Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка) данные обрабатывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, post-hoc анализа и теста Бон-

феррони. При асимметричном распределении признаков применяли непараметрические критерии множественного сравнения Крускала–Уоллиса (H) и Данна. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Развитие мерказолилового гипотиреоза у родителей негативно отражается на когнитивной функции потомства. У двухмесячных крысят, рожденных от родителей с мерказолиловым гипотиреозом, были установлены существенные изменения пространственной памяти. Как и ожидалось, лучшую обучаемость по показателю усредненного (за второй и третий этапы теста) уровня памяти в течение всего испытания (долговременная память) показывали животные контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1

Усредненное значение балла памяти (за второй и третий этапы теста) в каждый день исследования у потомства крыс с экспериментальным гипотиреозом и с коррекцией гипотиреоза йодсахаридным комплексом, $M \pm \sigma$

Группы животных	Дни исследования				
	1-й	2-й	3-й	4-й	6-й
1-я группа - контрольная	-0,58±0,11	-0,60±0,10	-0,53±0,12	-0,50±0,10	-0,44±0,11
2-я группа - опытная	-0,77±0,10	-0,80±0,04	-0,70±0,04	-0,61±0,05	-0,57±0,08
	p=0,004	p=0,001	p=0,006	p=0,137	p=0,029
3-я группа - сравнения	-0,71±0,04	-0,65±0,08	-0,65±0,13	-0,58±0,12	-0,51±0,09
	p=0,036	p=1,0	p=0,023	p=0,197	p=1,0
	p1=0,948	p1=0,008	p1=0,977	p1=0,955	p1=0,892
4-я группа - основная	-0,60±0,07	-0,59±0,09	-0,61±0,10	-0,52±0,11	-0,44±0,12
	p=0,943	p=1,0000	p=0,9916	p=0,9875	p=1,0
	p1=0,004	p1<0,001	p1=0,086	p1=0,217	p1=0,022
	p2=0,043	p2=1,0	p2=0,238	p2=0,306	p2=0,876

Примечание. Статистическая значимость различий p – с 1-й; p1 – со 2-й; p2 – с 3-й группами по критерию Данна.

Следует подчеркнуть, что перерыв между 4-м и 6-м днями не нарушают тенденции к повышению среднего балла памяти ни в одной из групп, что указывает на активацию долговременной пространственной памяти у потомства независимо от факта воздействия тиреостатика на родителей, однако степень активации зависит от времени начала коррекции мерказолилового гипотиреоза у родителей.

Оперативную память анализировали, используя оценку памяти на разных этапах теста в фазе тестирования в каждый день обучения. При двукратном тестировании в течение одного дня с перерывом в течение 60 минут наблюдалась тенденция к повышению среднего балла памяти, что свидетельствует об активации оперативной пространственной памяти. Это отмечалось в каждой группе животных на протяжении всего периода исследования, хотя и в разной степени. У животных контрольной и основной групп скачок активации рабочей памяти регистрировался на 4- и 6-й дни обучения (табл. 2), что характерно для неинбредных животных без серьезных нарушений когнитивных функций [3]. В 3-й груп-

пе крыс статистическая достоверность между этапами наблюдалась только в первый день ($p < 0,001$). Стабильная тенденция к прогрессирующему улучшению рабочей памяти была очевидна во все последующие дни обучения.

Результаты наших исследований не противоречат данным литературы, в которой продемонстрировано снижение показателей когнитивного и моторного развития детей, рожденных матерями с йододефицитной гипотироксинемией в периоде гестации [2,14]. Гипофункция щитовидной железы во время внутриутробного развития и в раннем детском возрасте приводит к задержке созревания и становления функций головного мозга ребенка. Тиреоидные гормоны стимулируют и контролируют пролиферацию, миграцию и организацию нейронов, глиальных клеток, необходимых для миелинизации нервных волокон, организации синапсов, участвуют в формировании наиболее важных для интеллекта структур головного мозга [12,13,14]. При дефиците гормонов щитовидной железы нарушается регуляция активности генов, кодирующих синтез основных белков в различных

типах нервных клеток, своевременность и синхронизация воздействия тиреоидных гормонов, совпадающих с периодом чувствительности специфических генов к ним, являются необходимым аспектом процессов раз-

вития мозга. Тиреоидные гормоны как своеобразный таймер обеспечивают строгую последовательность событий, синхронизируя формирование, созревание и функционирование мозга [5].

Таблица 2
Средний балл памяти на 2- и 3-м этапах теста в фазе тестирования у потомства крыс с экспериментальным гипотиреозом и с коррекцией гипотиреоза йодсахаридным комплексом, М±σ

Дни и этапы исследования		Группы животных							
		1-я контрольная		2-я опытная		3-я сравнения		4-я основная	
		средний балл	p	средний балл	p	средний балл	p	средний балл	p
1-й день	2 этап	-0,60±0,10	0,531	-0,77±0,11	0,995	-0,76±0,06	<0,001	-0,61±0,07	0,527
	3 этап	-0,57±0,12		-0,77±0,09		-0,65±0,03		-0,59±0,07	
2-й день	2 этап	-0,64±0,10	0,137	-0,83±0,05	0,021	-0,67±0,09	0,266	-0,61±0,08	0,287
	3 этап	-0,56±0,11		-0,78±0,04		-0,62±0,07		-0,57±0,10	
3-й день	2 этап	-0,58±0,10	0,093	-0,75±0,03	<0,001	-0,68±0,13	0,342	-0,63±0,09	0,383
	3 этап	-0,48±0,15		-0,65±0,04		-0,62±0,14		-0,59±0,10	
4-й день	2 этап	-0,56±0,08	0,025	-0,62±0,05	0,429	-0,60±0,11	0,557	-0,57±0,09	0,047
	3 этап	-0,43±0,14		-0,60±0,06		-0,56±0,13		-0,45±0,14	
6-й день	2 этап	-0,50±0,10	0,041	-0,58±0,08	0,569	-0,53±0,08	0,362	-0,53±0,08	0,003
	3 этап	-0,38±0,13		-0,56±0,07		-0,49±0,10		-0,31±0,19	

Примечание. Статистическая значимость различий между этапами вычислена с применением критерия Манна-Уитни.

Плацента лишь частично проницаема для тироксина, и важнейшее значение в поддержании уровня тиреоидных гормонов после начала функционирования щитовидной железы плода имеет активность плацентарных тирониндейодиназ, прежде всего дейодиназы типа 3 – D3, уровень которой в плаценте непрерывно увеличивается на протяжении всего периода гестации [2]. Её функция в этих условиях сводится к обеспечению плода дополнительным количеством йода. В крови плода активность тирониндейодиназы D3 снижается. С одной стороны, эти изменения являются ключевым фактором в обеспечении плода йодом и поддержании достаточной концентрации тиреоидных гормонов в его организме, с другой – приводят к увеличению использования фетоплацентарным комплексом T₃- и T₄-матери, повышению потребности в йоде и дополнительной стимуляции щитовидной железы беременной. При гипофункции щитовидной железы у матери плод постоянно испытывает нехватку микроэлемента, и в результате фетальная щитовидная железа подвергается хронической непрекращающейся стимуляции, последствиями которой являются нарушения чувствительности тироцитов к регуляторным сигналам с развитием дистиреоза, неонатального и врожденного зоба [2,5]. Введение животным мерказолила приводит к развитию гипотироксинемии в результате ингибирования активности тиреопероксидазы, катализирующей процессы окисления и присоединения йодида к тирозильным остаткам в структуре тиреоглобулина [7].

С этих позиций изучение тиреоидного статуса у потомства, рожденного от крыс, беременность и лактация которых проходили в

условиях мерказолилового гипотиреоза (2-я, опытная группа), представляло существенный интерес. Определение содержания в плазме крови у этой группы животных ТТГ выявило его увеличение на фоне снижения уровня тироксина (табл. 3), что характеризует наличие гипофункции щитовидной железы. Об этом свидетельствуют и результаты расчета отношения oT_4/oT_3 и $\text{oT}_4+\text{oT}_3/\text{ТТГ}$ (табл. 4). Расчетный показатель oT_4/oT_3 у потомства животных опытной группы по сравнению с крысами контрольной группы был снижен, вследствие течения разных процессов. Во-первых, его уменьшение может отражать смещение процессов йодизации тиреоглобулина с превалированием образования T₃ в тироцитах в условиях йододефицита [7], во-вторых – характеризовать повышение интенсивности периферической конверсии тироксина в трийодтиронин под действием дейодиназ типов D1 и D2. Снижение другого расчетного показателя $\text{oT}_4+\text{oT}_3/\text{ТТГ}$ констатирует нарушение контроля метаболизма и функционального состояния тироцитов со стороны тиреотропина или других механизмов регуляции оси гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа.

У потомства крыс с мерказолиловым гипотиреозом даже после 30-дневного восстановительного периода на общевиварном питании (3-я группа) признаки гипотиреоза сохранялись: несколько повышенной оказалась концентрация тиреотропина ($p<0,001$), сниженной – концентрация свободного тироксина ($p=0,0098$). Более того, у животных данной группы показатель $\text{oT}_3+\text{oT}_4/\text{ТТГ}$ оставался сниженным ($p=0,0131$) по сравнению с контрольной группой крысят, что указывает на сохранение явлений дистиреоза.

Таблица 3

Содержание в плазме крови гормонов тиреоидной системы у крысят-самцов двухмесячного возраста (потомства крыс с мерказолиловым гипотиреозом и с коррекцией гипотиреоза йодсахаридным комплексом), М±σ

Гормоны	Группы животных, n=10			
	1-я контрольная	2-я опытная	3-я сравнения	4-я основная
ТТГ, мМЕ/л	1,03±0,05	1,41±0,20 p<0,0001	1,15±0,08 p=0,1717 p1<0,0001	1,07±0,07 p=1,0 p1<0,0001 p2=0,9683
сТ4, пмоль/л	15,2±1,28	13,3±0,81 p=0,0027	13,6±0,90 p=0,0098 p1=1,0	15,2±1,28 p=1,0 p1=0,0032 p2=0,0116

Примечание. Статистическая значимость различий p – с 1-й; p1 – со 2-й; p2 – с 3-й группами (по результатам ANOVA и теста Бонферрони).

Таблица 4

Отношение гормонов тиреоидной системы у потомства крыс с экспериментальным гипотиреозом и с коррекцией гипотиреоза йодсахаридным комплексом, М±σ

Показатели	Группы животных, n=10			
	1-я, контрольная	2-я, опытная	3-я, сравнения	4-я, основная
оТ4/оТ3	30,9±4,66	22,3±2,49 p=0,0011	27,8±4,50 p=0,8679 p1=0,0647	30,6±6,00 p=1,0 p1=0,0015 p2=1,0
оТ4+оТ3/ТТГ	72,6±4,40	47,4±6,51 p<0,0001	64,1±5,81 p=0,0131 p1<0,0001	70,57±6,02 p=1,0 p1<0,0001 p2=0,1006

Примечание. Статистическая значимость различий p – с 1-й, p1 – со 2-й, p2 – с 3-й группами (по результатам ANOVA и теста Бонферрони).

Содержание животных, подвергнутых действию тиреостатика, на йодобогащенном рационе в периоде реабилитации способствовало значительному улучшению у потомства функционирования тиреоидной системы – содержание ТТГ и гормонов щитовидной железы (оТ₃, оТ₄ и сТ₄) в плазме крови крысят 4-й группы не отличалось от показателей группы контроля.

Полученные данные указывают на возможность эффективной коррекции тиреоидной дисфункции применением нового йодсахаридного комплекса на основе биоразлагаемого стевииолгликозида ребаудиозид А. Гипотиреоз, вызванный ингибированием йодирования тиреоглобулина при действии мерказолила, обуславливает в последующем высокую степень потребности и поглощения йода щитовидной железой [7]. Содержание животных только на виварном питании в восстановительном периоде после прекращения введения тиреотоксиканта (3-я группа крыс-родителей) не обеспечивает йодом в полной мере необходимый уровень его в фолликулах. Йод, стабилизированный органической матрицей, способствует длительному и равномерному во времени его усвоению [11], создавая повышенную концентрацию микроэлемента в плазме крови (4-я группа крыс-родителей). Сравнительно давно установлено, что уровень йодида изменяет метаболические

процессы в клетках фолликул, оказывая влияние на каскад сигнальных передач по цАМФ и Са²⁺-инозитолфосфатным путям [7,9]. Однако механизмы корригирующего влияния йодстевииолгликозида ребаудиозид А на восстановление тиреоидного статуса при мерказолиловом гипотиреозе требуют дальнейших целенаправленных исследований.

Выводы

1. Моделирование гипотиреоза ежедневным внутрижелудочным введением в течение 21 суток мерказолила в дозе 2,5 мг/100 г массы тела животного вызывает у потомства крыс нарушения когнитивной функции мозга, что снижает показатели референтной и оперативной памяти в тесте «Восьмирукавный радиальный лабиринт».

2. Снижение показателей пространственного обучения и памяти у крысят, родившихся от самок, находившихся в гестации и лактации в состоянии гипотироксинемии, происходит на фоне нарушений тиреоидного гормоногенеза и явлений дистиреоза.

3. При ежедневном введении йодсахаридного комплекса на основе стевииолгликозида ребаудиозид А из расчета 2,5 мкг йода на 100 г массы тела крыс в течение 30 суток восстановительного периода после завершения экспозиции мерказолила у потомства животных улучшается когнитивное развитие и восстанавливается тиреоидный статус.

Сведения об авторах статьи:

Алмакаева Лилиана Фавадисовна – ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Байбурина Гульнар Анузовна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gulnar.2014@mail.ru.
Байбурина Дина Эльгизовна – студентка ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Камилов Феликс Хусанович – д.м.н., профессор, профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Гребнев Дмитрий Юрьевич – д.м.н., доцент, завкафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимova, И.Л. Маски тяжелого приобретенного гипотиреоза у детей дошкольного возраста / И.Л. Алимova, Ю.В. Лабuзова // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63, №2. – С.117-120.
2. Бельх, Н.А. Йодный дефицит и интеллект ребенка: механизмы негативного влияния и пути профилактики / Н.А. Бельх // Наука молодых. – 2017. – №2. – С. 251-264/ doi:10.23888/HMJ20172251-264
3. Восмирукавный радиальный лабиринт как инструмент для оценки пространственного обучения и памяти у мышей / Я.В. Горина [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – Т.101, №5. – С.46-52.
4. Выбор способа применения и дозы тиамазола для моделирования гипотиреоза у лабораторных крыс / Ф.Х. Камилов [и др.] // Биомедицина. – 2018. – №1. – С. 59-70.
5. Дёмин, Д.Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор) / Д.Б. Дёмин // Журнал медико-биологических исследований. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 115-127.
6. Йодсодержащая биологически активная добавка к пище / Ф.Х. Камилов [и др.] // Патент РФ на изобретение №2716971 от 09.01.2019. Оpubл. 17.03.2020. Бюл. №8.
7. Тепперман, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Тепперман, Х. Тепперман. – М.: Изд-во: «Мир» – 1989. – 652 с.
8. Фархутдинова, Л.М. Зоб как медико-геологическая проблема / Л.М. Фархутдинова. – Уфа: Гилем, 2005. – 232 с.
9. Choudhry, H. Iodine consumption and cognitive performance: Confirmation of adequate consumption / H. Choudhry, M. Nasrullah // Food Sci Nutr. – 2018. – Vol. 6, №6. – P.1341-1351. doi: 10.1002/fsn3.694.
10. Improved micronutrient status and health outcomes in low- and middle-income countries following large-scale fortification: evidence from a systematic review and meta-analysis / E.C. Keats [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2019. – Vol. 109, №6. – P.1696-1708. doi: 10.1093/ajcn/nqz023.
11. Iodine fortification of foods and condiments, other than salt, for preventing iodine deficiency disorders / J.A.R. Santos [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – Vol. 12, № 2(2). – P. CD010734. doi: 10.1002/14651858.CD010734.pub2.
12. Maternal thyroid hormone is required for parvalbumin neurone development in the anterior hypothalamic area / L. Harder [et al.] // J. Neuroendocrinol. – 2018. – Vol.30, № 3. – P. e12573. doi: 10.1111/jne.12573.
13. Neonatal screening: 9% of children with filter paper thyroid-stimulating hormone levels between 5 and 10 µIU/mL have congenital hypothyroidism / F.C. Christensen-Adad [et al.] // J. Pediatr (Rio J). – 2017. – Vol. 93, №6. – P.649-654. doi: 10.1016/j.jped.2017.05.003.
14. Noda, M. Thyroid Hormone in the CNS: Contribution of Neuron-Glia Interaction / M.Noda // Vitam Horm. – 2018. – Vol. 106. – P. 313-331. doi: 10.1016/bs.vh.2017.05.005. Epub 2017 Jul 17.
15. Where have I been? Where should I go? Spatial working memory on a radial arm maze in a rat model of depression / S.H. Richter [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, №4. – P. e62458. doi:10.1371/journal.pone.0062458
16. WHO, UNISEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. – Geneva, 2007. – 94 p.

REFERENCES

1. Alimova IL, Labuzova YV. Masks of severe acquired hypothyroidism in preschool children. Problemy endokrinologii. 2017; 63(2): 117-120. (In Russ.). doi: 10.14341/probl2017632117-120
2. Belykh NA. Iodine deficiency and neurodevelopment in infants: negative influence and methods of iodine prophylaxis / Belykh NA. // Eruditio juvenium. 2017;2:251-264. doi:10.23888/HMJ20172251-264. (In Russ.).
3. Gorina YaV, Lopatina OL, Komleva YuK [et al.]. Radial arm maze as a tool for assess the spatial learning and memory in mice. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2016; 101(5):46-52. (In Russ.).
4. Kamilov FK., Ganeyev TI, Kozlov VN. [et al.]. The choice of a method of application and dosage of thiamazole for modeling hypothyroidism in laboratory rats. Biomedicina. 2018;1:59-70. (In Russ.).
5. Demin DB. Effects of thyroid hormones in the development of the nervous system (review) / DB Demin // Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy. 2018;6(2):115-127. doi: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115. (In Russ.).
6. Kamilov F.Kh., Konkina I.G., Murinov Yu.I. [et al.]. Jodsoderzhshchaya biologicheskii aktivnaya dobavka k pishche. Patent RUS №2716971/ 09.01.2019. Byul. №8. (In Russ.).
7. Tepperman, Dzh. Metabolic and endocrine physiology / Dzh. Tepperman, H. Tepperman. – М.: 1989. – 652 s.
8. Farhutdinova LM. Zob kak mediko-geologicheskaya problema (Goiter as a medico-geological problem). Ufa: Gilem, 2005.
9. Choudhry H, Nasrullah M. Iodine consumption and cognitive performance: Confirmation of adequate consumption. Food Sci Nutr. 2018;6(6):1341-1351. doi: 10.1002/fsn3.694.
10. Keats EC, Neufeld LM, Garrett GS [et al.]. Improved micronutrient status and health outcomes in low- and middle-income countries following large-scale fortification: evidence from a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2019;109(6):1696-1708. doi: 10.1093/ajcn/nqz023.
11. Santos JAR, Christoforou A, Trieu K. [et al.] Iodine fortification of foods and condiments, other than salt, for preventing iodine deficiency disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Feb 12;2(2):CD010734. doi: 10.1002/14651858.CD010734.pub2.
12. Harder L, Dudazy-Gralla S, Müller-Fielitz H. [et al.] Maternal thyroid hormone is required for parvalbumin neurone development in the anterior hypothalamic area. J Neuroendocrinol. 2018 Mar;30(3):e12573. doi: 10.1111/jne.12573.
13. Christensen-Adad FC, Mendes-Dos-Santos CT, Goto MMF [et al.]. Neonatal screening: 9% of children with filter paper thyroid-stimulating hormone levels between 5 and 10µIU/mL have congenital hypothyroidism. J Pediatr (Rio J). 2017;93(6):649-654. doi: 10.1016/j.jped.2017.05.003.
14. Noda M. Thyroid Hormone in the CNS: Contribution of Neuron-Glia Interaction / Noda M. // Vitam Horm. 2018;106:313-331. doi: 10.1016/bs.vh.2017.05.005. Epub 2017 Jul 17.
15. Richter SH, Zeuch B, Lankisch K [et al.]. Where have I been? Where should I go? Spatial working memory on a radial arm maze in a rat model of depression. PLoS One. 2013;8(4):e62458. doi: 10.1371/journal.pone.0062458.
16. WHO, UNISEF, ICCIDD Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva, 2007. – 94 p.

А.А. Низамова, Э.Х. Галиахметова, Р.И. Нугуманова, Н.В. Кудашкина
**GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM И CARICA PAPAYA:
 ИСТОЧНИКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**
 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

Статья посвящена определению содержания витаминов, микроэлемента – железа, флавоноидов в сырье *Gynostemma pentaphyllum*, *Carica papaya* и установлению корреляций между показателями двух признаков: содержание аскорбиновой кислоты и флавоноидов в пересчете на рутин.

Материал и методы. Объектами исследования служили трава гиностеммы пятилистной и листья папайи, интродуцированные на территории Южно-Уральского ботанического сада-института УФИЦ РАН и на базе Лимонария, учебно-опытного хозяйства ГБПОУ «Уфимский лесотехнический техникум». Минеральный состав (содержание железа) выявляли рентгенофлуоресцентным методом, а витамины, флавоноиды, каротиноиды – спектрофотометрическим методом.

Результаты. В ходе лабораторных опытов в растительных объектах исследованы их спектры поглощения аскорбиновой кислоты, рутина, содержание которых в среднем составило $1350 \pm 1,27$ мг/%, $1430 \pm 0,29$ мг/% и $2100 \pm 0,23$ мг/%, $3800 \pm 0,06$ мг/% соответственно. Исследования по содержанию каротиноидов показали незначительное их содержание в листьях папайи и траве гиностеммы пятилистной, так как данные морфологические группы сырья не являются концентраторами данного пигмента.

Вывод. Установлена прямая корреляционная связь между накоплением железа и содержанием аскорбиновой кислоты в изучаемых образцах. Данные экспериментального исследования свидетельствуют о перспективности применения травы гиностеммы пятилистной и листьев папайи в качестве источников биологически активных веществ.

Ключевые слова: аскорбиновая кислота, микроэлементы, рутин, трава гиностеммы пятилистной, листья папайи.

А.А. Nizamova, E.Kh. Galiakhmetova, R.I. Nugumanova, N.V. Kudashkina
**GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM AND CARICA PAPAYA:
 SOURCES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

The article is devoted to the determination of the content of vitamins, a trace element – iron, flavonoids in the raw materials of *Gynostemma pentaphyllum*, *Carica papaya* and the establishment of correlations between the indicators of two signs: the content of ascorbic acid and flavonoids, in terms of rutin.

Material and methods. The objects of the study were the herb of *Gynostemma pentaphyllum* and leaves of papaya, introduced on the territory of the South Ural Botanical Garden-Institute of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences and on the basis of Limonaria, the educational and experimental farm of the Ufa Forestry Technical College. The mineral composition (iron content) was determined by X-ray fluorescence method, and vitamins, flavonoids, carotenoids - by the spectrophotometric method.

Results. In the course of laboratory experiments in plant objects, their absorption spectra of ascorbic acid and rutin were studied, the content of which averaged $1350 \pm 1,27$ mg/%, $1430 \pm 0,29$ mg /% and $2100 \pm 0,23$ mg/%, $3800 \pm 0,06$ mg/%, respectively. Studies on the content of carotenoids have shown their insignificant content in the leaves of papaya and the herb of *Gynostemma pentaphyllum*, since these morphological groups of raw materials are not concentrators of this pigment.

Conclusion. A direct correlation was established between the accumulation of iron and the content of ascorbic acid in the samples under study. The data of an experimental study indicate the promising use of the herb *Gynostemma pentaphyllum* and leaves of papaya as sources of biologically active substances.

Key words: ascorbic acid, trace elements, rutin, herb of *Gynostemma pentaphyllum*, leaves of papaya.

Продукты питания являются основным источником поступления в организм витаминов, аминокислот, макро- и микроэлементов. Они должны полноценно восполнять потребности организма человека, зависящие от условий жизни и работы, состояния здоровья, времени года и ряда других факторов. В связи с этим неразумный подход к питанию (использование фастфуда, злоупотребление сладкими газированными напитками, энергетиками и т. д.) является одной из пусковых причин возникновения заболеваний: повышается риск развития неинфекционных болезней (диабет, сердечно-сосудистые заболевания), понижается сопротивляемость организма к инфекциям, снижаются фертильные функции как у мужчин, так и у женщин и др. [2].

Для профилактики и лечения различного рода заболеваний наряду с широким ассортиментом синтетических средств применяют-

ся лекарственные средства растительного происхождения. Растительное сырье является ценным источником биологически активных соединений, для организма человека, в том числе и витаминов. Эти биологически активные соединения, с одной стороны, участвуют в биохимических процессах, а с другой – их терапевтическая доза способна оказывать лечебное действие на организм человека, когда практически исключается возможность передозировки и возникновения побочных действий, неизбежных при длительном и неконтролируемом употреблении синтетических (химически модифицированных) препаратов [7]. Следовательно, использование природных соединений, полученных из растительных источников, характеризуется доступностью, безопасностью и эффективностью.

Известно, что многие биоактивные вещества, такие как аскорбиновая кислота, токофе-

ролы, каротиноиды, рутин и др., имеют антиоксидантный статус [4,7,13]. Пагубное воздействие свободных радикалов сказывается при их избыточном образовании, при ультрафиолетовом облучении, загрязнении окружающей среды, неправильном обмене веществ, стрессе [2]. Аскорбиновая кислота является ключевым кофактором ферментов и предшественником некоторых метаболитов, основной антиоксидантный механизм которой заключается в воздействии на пероксиды и другие активные формы кислорода, участвующие в клеточном метаболизме и патологических окислительных процессах [1]. Известно также, что аскорбиновая кислота обладает не только антиоксидантными свойствами, но и способствует лучшему усвоению железа в кишечнике, роль которого в организме человека в первую очередь определяется в каталитических свойствах элемента, так как она входит в состав ферментов и цитохромов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях в клетках. А также железо является составной частью миоглобина, гемоглобина и гемопротеидов [6]. Антирадикальная защита важных метаболических и физиологических процессов происходит не только с помощью неферментативных механизмов (рутина, аскорбиновой кислоты и каротиноидов), но и ферментативной защиты (ферментов, имеющих в составе железо) [5].

Многочисленные исследования, проведенные в основном *in vitro*, показали, что флавоноиды могут быть отнесены к неферментным антиоксидантам, способным прямо или косвенно ослаблять или предупреждать клеточные повреждения, вызываемые свободными радикалами. Также фенольные соединения, в том числе и флавоноиды, вступают во взаимодействие с внутриклеточными антиоксидантами и могут восстанавливать активность более сильных антиоксидантов [4].

Витамин Е является сильнейшим антиоксидантом, так как он ловит свободный электрон и гасит активные формы кислорода. Биооксидантную активность каротиноидов (β -каротина) изучали хемилюмицицентным и флуоресцентным методами. Механизм действия базировался на образовании эффективной «ловушки» свободных радикалов [13].

Упомянутые выше витамины и микроэлементы, а также биофлавоноиды и каротиноиды действуют в комплексе и составляют антиокислительный резерв клетки, определяющий их резистентность к свободнорадикальному повреждению [6].

Медицина южной Азии в настоящее время широко применяет *Gynostemma*

pentaphyllum и *Carica papaya* из-за целого спектра биологически активных веществ, проявляющих фармакологическое действие. *Gynostemma pentaphyllum* повышает иммунитет (гуморальный и клеточный), защищает β -клетки поджелудочной железы, регулирует и защищает функции мозга и нервной системы, снижает содержание супероксидных анионов и пероксидов водорода в нейтрофилах, останавливает развитие рака легких, шейки матки, печени и др. [14,15].

Препараты на основе *Carica papaya* обладают противовоспалительным, протеолитическим, противоотечным, регенерирующим, глистогонным, антиоксидантным, противовирусным действием [9]. В результате многолетних научных исследований было установлено, что комплекс протеолитических ферментов латекса папайи оказывает положительное действие на хрящевые ткани организма, стимулирует регенерацию межпозвоночных дисков и воздействует на грыжи, уменьшая их размер. Кроме протеолитической активности ферменты также оказывают выраженное противоотечное и противовоспалительное действие, улучшают кровообращение, стимулируют фагоцитоз, подавляют активность гиалуронидазы и усиливают регенерацию тканей [10].

Цель исследования – определить содержание витаминов, микроэлемента – железа, флавоноидов в сырье *Gynostemma pentaphyllum*, *Carica papaya* и установить корреляцию между показателями двух признаков: содержание аскорбиновой кислоты и флавоноидов в пересчете на рутин.

Материал и методы

Материалом для исследования служили трава гиностеммы пятилистной, заготовленная в период вегетации на территории Южно-Уральского ботанического сада-института, и листья папайи – на базе Лимонария, учебно-опытного хозяйства ГБПОУ «Уфимский лесотехнический техникум».

Трава гиностеммы представляла собой длинные олиственные ветвистые стебли длиной от 1 до 2-2,5 м (травянистая лиана). Предварительно перед их сушкой измельчали до 1-1,5 см. Листья папайи – крупные, простые, с длинными черешками (48,4-70,2 см), пальчато-рассеченные на 7-12 долей. Сушку сырья осуществляли естественным способом в тени.

Изучение каротиноидов и флавоноидов в сырье проводили известными спектрофотометрическими методами. Для определения количественного их содержания создавали оптимальные условия для проведения анализа и экстракции из растительного сырья.

Содержание аскорбиновой кислоты в объектах изучения после экстракции водой очищенной определяли спектрофотометрическим методом, базирующимся на возможности аскорбиновой кислоты восстанавливать натриевую соль фосфорно-молибденовой кислоты при длине волны 730 нм [12]. Расчеты содержания аскорбиновой кислоты проводили по формуле:

$$X = \frac{D \times m_0 \times 150 \times 40 \times 100 \times 5 \times 10 \times 100 \times 100}{D_0 \times m \times 20 \times 10 \times 10 \times 50 \times 100 \times (100-W)},$$

где D – оптическая плотность испытуемого раствора; D₀ – оптическая плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) кислоты аскорбиновой; m₀ – навеска кислоты аскорбиновой, г; m – навеска сырья, г; W – влажность сырья, %.

Содержание флавоноидов в сырье определяли в водно-спиртовых извлечениях (70% этиловый спирт) после гидролиза (хлористоводородной кислотой разведенной 1%) с комплексообразующей добавкой (алюминия хлорида спиртовым раствором 2%) в пересчете на рутин при длине волны 415 нм [3]. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D \times 25 \times C_0 \times 100 \times 100}{D_0 \times V \times a \times (100-W)},$$

где D – оптическая плотность испытуемого раствора; D₀ – оптическая плотность раствора стандартного образца рутина; C₀ – содержание рутина в стандартном образце в пересчете на сухое вещество, г; V – объем экстракта, взятого для анализа, мл; a – масса сырья, взятого для экстрагирования, г; W – потеря в массе сырья при высушивании, %.

Для изучения количественного содержания каротиноидов использовали эфирные извлечения (петролейный эфир) [11]. Расчет производили в пересчете на β-каротин при длине волны 450 нм по формуле:

$$X = \frac{100 \times V \times a \times 100}{m \times 3 \times a_0 \times (100-W)},$$

где V – объем петролейного эфира с раствором каротиноидов, мл; a – оптическая плотность исследуемого раствора; a₀ – оптическая плотность раствора стандартного образца бихромата калия; m – навеска сырья, г; W – потеря в массе при высушивании, %.

Измерения осуществляли на приборе «Shimadzu 1800» (Япония) в кюветах толщиной слоя 10 мм.

Статистический анализ проводили в табличном редакторе Excel [5].

Минеральный состав (содержание железа Fe) определяли рентгенофлуоресцентным методом после обработки сырья 32% раствором азотной кислоты и минерализации в электропечи «Grieve» (США) при температуре 250-450 °С до получения золы белой или слегка окрашенной без обугленных частиц.

Для анализа использовали электрозондовый анализатор JEOLJXA 6400 с приставкой энергодисперсионного анализа Nozan [8].

Результаты и обсуждения

В ходе качественного анализа спектральные характеристики веществ сопоставляли с максимумами поглощения стандартных образцов- свидетелей и по совпадению судили об их идентичности (рис. 1-2).

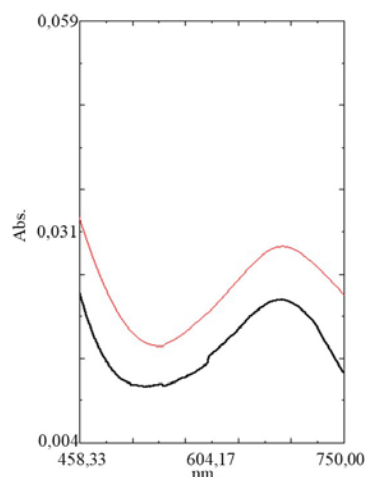


Рис. 1. УФ-спектры стандартного раствора аскорбиновой кислоты (красная) и извлечения из травы гиностеммы пятилистной (черная)

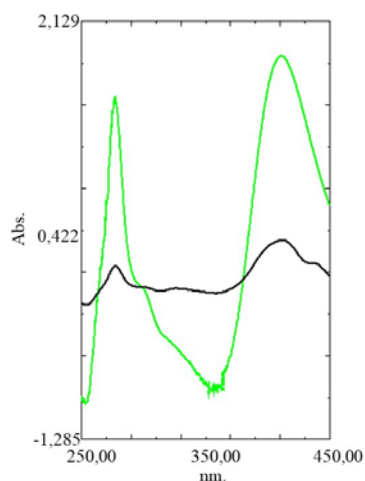


Рис. 2. УФ-спектры стандартного раствора рутина (зеленая) и извлечения из травы гиностеммы пятилистной (черная)

Результаты количественного содержания биологически активных соединений – витаминов и флавоноидов – представлены в табл. 1-4.

Таблица 1

Содержание аскорбиновой кислоты в *Gynostemma pentaphyllum* и *Carica papaya*

Объект исследования	Год заготовки сырья	Содержание, мг/%
<i>Gynostemma pentaphyllum</i>	2017	1300
	2018	1200
	2019	1330
	2020	1570
<i>Carica papaya</i>	2017	2170
	2018	2090
	2019	2150
	2020	1990

Таблица 2
Метрологическая характеристика результатов исследования содержания аскорбиновой кислоты в *Gynostemma pentaphyllum* и *Carica papaya*

Объект исследования	F	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	P	t(P,f)	ϵ_a	$\epsilon_{отн}, \%$
<i>Gynostemma pentaphyllum</i>	4	1350	0,0062	0,95	2,78	0,0172	1,27
<i>Carica papaya</i>		2100	0,0017			0,0047	0,23

Примечание: F или f – число степеней свободы; \bar{X} – средние выборки (координаты центра линейной зависимости); $S_{\bar{X}}$ – стандартное отклонение среднего результата; P – доверительная вероятность; t – критерий Стьюдента; ϵ_a – относительные ошибки соответственно результата отдельного определения; $\epsilon_{отн}, \%$ – относительные ошибки соответственно среднего результата в %.

Таблица 3

Содержание флавоноидов в пересчете на рутин в <i>Gynostemma pentaphyllum</i> и <i>Carica papaya</i>		
Объект исследования	Год заготовки сырья	Содержание, мг/%
<i>Gynostemma pentaphyllum</i>	2017	1480
	2018	1410
	2019	1330
	2020	1500
<i>Carica papaya</i>	2017	3880
	2018	3780
	2019	3750
	2020	3790

Таблица 4
Метрологическая характеристика результатов исследования содержания флавоноидов в *Gynostemma pentaphyllum* и *Carica papaya*

Объект исследования	F	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	P	t(P,f)	ϵ_a	$\epsilon_{отн}, \%$
<i>Gynostemma pentaphyllum</i>	4	1430	0,0015	0,95	2,78	0,0042	0,29
<i>Carica papaya</i>		3800	0,0008			0,0023	0,06

Примечание: F или f – число степеней свободы; \bar{X} – средние выборки (координаты центра линейной зависимости); $S_{\bar{X}}$ – стандартное отклонение среднего результата; P – доверительная вероятность; t – критерий Стьюдента; ϵ_a – относительные ошибки соответственно результата отдельного определения; $\epsilon_{отн}, \%$ – относительные ошибки соответственно среднего результата в %.

Наилучшие показатели количественного содержания витаминов в траве гиностеммы пятилистной оказались при следующих условиях:

а) аскорбиновая кислота для:

– травы гиностеммы пятилистной: степень измельчения – 0,5 мм, времени встряхивания – 2 ч, времени нагревания – 30 мин и составило $1350 \pm 1,27$ мг/%;

– листьев папайи: степень измельчения – 0,5 мм; времени встряхивания – 1,5 ч; времени нагревания – 20 мин и составило $2100 \pm 0,23$ мг/%;

б) флавоноидов в пересчете на рутин для:

– травы гиностеммы пятилистной: степень измельчения – 3 мм, времени нагревания – 50 мин, экстрагент – 70% этиловый спирт и составило $1430 \pm 0,29$ мг/%;

– листьев папайи: степень измельчения – 0,5 мм; времени нагревания – 20 мин; экстрагент – 30% этиловый спирт и составило $3800 \pm 0,06$ мг/%.

Исследования показали, что оптимально подобранные условия извлечения способствуют наилучшему выходу биологически активных веществ – аскорбиновой кислоты и рутина.

Исследования по содержанию каротиноидов показали незначительное их содержание в листьях папайи и траве гиностеммы, так как данные морфологические группы сырья не являются концентраторами данного пигмента (статистически не достоверные результаты).

При исследовании травы гиностеммы пятилистной и листьев папайи на содержание железа было обнаружено, что в среднем его содержание составило $125,9 \pm 4,29$ мг/кг сухого вещества и $89,3 \pm 1,42$ мг/кг соответственно (табл. 5-6).

Таблица 5
Содержание микроэлемента железа в *Gynostemma pentaphyllum* и *Carica papaya*

Объект исследования	Год заготовки сырья	Содержание, мг/кг
<i>Gynostemma pentaphyllum</i>	2017	124,6
	2018	122,9
	2019	128,9
	2020	127,8
<i>Carica papaya</i>	2017	90,8
	2018	87,6
	2019	89,7
	2020	88,9

Таблица 6
Метрологическая характеристика результатов исследования содержания железа в *Gynostemma pentaphyllum* и *Carica papaya*

Объект исследования	F	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	P	t(P,f)	ϵ_a	$\epsilon_{отн}, \%$
<i>Gynostemma pentaphyllum</i>	4	125,9	1,9417	0,95	2,78	5,3979	4,29
<i>Carica papaya</i>		89,3	0,4550			1,2649	1,42

Примечание: F или f – число степеней свободы; \bar{X} – средние выборки (координаты центра линейной зависимости); $S_{\bar{X}}$ – стандартное отклонение среднего результата; P – доверительная вероятность; t – критерий Стьюдента; ϵ_a – относительные ошибки соответственно результата отдельного определения; $\epsilon_{отн}, \%$ – относительные ошибки соответственно среднего результата в %.

В процессе исследования нами выявлена корреляционная зависимость между содержанием аскорбиновой кислоты, рутином и накоплением микроэлемента (железа) в сырье *Gynostemma pentaphyllum* и *Carica papaya* (табл. 7).

Корреляционная связь от 0,70 до 1 считается сильной, от 0,30 до 0,69 – средней, от 0 до 0,29 – слабой [5].

Расчет коэффициента корреляции Пирсона по формуле:

$$r = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{\sqrt{[n \sum x^2 - (\sum x)^2][n \sum y^2 - (\sum y)^2]}}$$

где n – количество серии; x – значение содержания аскорбиновой кислоты; y – значение содержания железа.

Таблица 7
Коэффициент корреляции между содержанием аскорбиновой кислоты и рутина с уровнем микроэлемента железа

Объект изучения	Коэффициент корреляции	
	аскорбиновая кислота/железо	рутин/железо
<i>Gynostemma pentaphyllum</i>	0,73	- 0,27
<i>Carica papaya</i>	0,70	- 0,61

Примечание. «+» – увеличение одного признака способствует увеличению другого; «-» – увеличение одного признака влечет за собой уменьшение другого; «0» – зависимости нет.

Если зависимость между накоплением железа и содержанием аскорбиновой кислоты

является положительной и сильной, значит наблюдается прямая корреляционная связь. Отрицательная корреляционная связь, которая характеризуется увеличением одного показателя и уменьшением другого, наблюдается между количеством рутина и накоплением железа.

Заключение

В проведенных исследованиях выявлено, что в траве *Gynostemma pentaphyllum* и листьях *Carica papaya* наблюдается достаточно высокое содержание биологически активных веществ (рутина, аскорбиновой кислоты) и одновременно значительное количество железа. Найденные значения коэффициентов корреляции с помощью корреляционного анализа оказались выше критического значения, что подтверждает достоверно значимые отличия. При этом высокое содержание аскорбиновой кислоты и флавоноидов в объектах может помочь специалистам фитотерапевтам при выборе лекарственных растений.

Таким образом, можно заключить, что интродуцированные в Республике Башкортостан гиностемма пятилистная и папайя представляют интерес в качестве перспективного растительного сырья.

Сведения об авторах статьи:

Низамова Альфина Ансафовна – аспирант и ассистент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alфина.nizamova@bk.ru.

Галияхметова Эльвира Халитовна – к. фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: galiahmetova.elvi@yandex.ru.

Нугуманова Регина Ильдаровна – аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mirgimir_13@mail.ru.

Кудашкина Наталья Владимировна – д.фарм.н., профессор, завкафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: phytoart@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Бархатова, Е.И. Определение уровня аскорбиновой кислоты в лекарственных растениях и возможность их практического применения при гиповитаминозе С / Е.И. Бархатова, Р.Г. Сафин, Н.А. Бархатова // Юный ученый. – 2017. – №5 (14). – С. 60-67.
- Всемирная организация здравоохранения. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int> (дата обращения: 10.10.20).
- Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. [Электронный ресурс] // Федеральная электронная медицинская библиотека. 2018. URL: <http://www.femb.ru> (дата обращения: 10.10.20).
- Зверев, Я.Ф. Флавоноиды как перспективные природные антиоксиданты / Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – №1. – С. 20-27.
- Накопление микроэлементов и аскорбиновой кислоты в лекарственных растениях / В.Г. Свириденко [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – №3 (33). – С. 137-142.
- Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство: монография / Г.Г. Родионов [и др.]. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. – 340 с.
- Современные подходы к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения в России и за рубежом / Е.И. Сакания [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2015. – №1. – С. 35-39.
- Пашкова, Г.В. Рентгенофлуоресцентный анализ молока и основанных на нем продуктов / Г.В. Пашкова // Аналитика и контроль. – 2010. – Т.14, №1. – С. 4-15.
- Пенджиев, А.М. Биологически активные вещества дынного дерева (папайи) / А.М. Пенджиев, А.А. Абдуллаев // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2016. – №2. – С.31-40.
- Пенджиев, А.М. Научный обзор: эффективность использования протеолитических ферментов папайи в медицинской практике / А.М. Пенджиев, А.А. Абдуллаев // Наука. Мысль: электронный периодический журнал. – 2016. – №7-1. – С.228-251.
- Сафонова, Е.Ф. Определение каротиноидов в плодах шиповника / Е.Ф. Сафонова, О.В. Тринеева, А.И. Сливкин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – №11. – С. 19-23.
- Стандартизация листьев первоцвета весеннего по показателю «Содержание аскорбиновой кислоты» / Г.М. Латыпова [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – №10-2 (129). – С. 51-56.
- Шашкина М.Я. Роль каротиноидов в профилактике наиболее распространенных заболеваний / М.Я. Шашкина, П.Н. Шашкин, А.В. Сергеев // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т9, №1. – С. 77-86.
- Mishra, R.N. Jiao Gu Lan (*Gynostemma pentaphyllum*): The Chinese rasayan-current research scenario / R.N. Mishra, D. Joshi // J. Res Pharm Biomed Sci. – 2011. – Vol. 4, № 2. – P. 1483-1502.
- Navratilova, Z. *Gynostemma pentaphyllum* - active compounds and therapeutic effects / Z. Navratilova. // J. Prakticke lekarenstvi. – 2017. Vol. 13, № 3. – P. 116-118.

REFERENCES

1. Barkhatova EI, Safin RG, Barkhatova NA. Opredelenie urovnya askorbinovoi kisloty v lekarstvennykh rasteniyakh i vozmozhnost' ikh prakticheskogo primeneniya pri gipovitaminoze S. Yunyi uchenyi. 2017;(5 (14)):60-67. (In Russ).
2. World Health Organization. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int> (as of October 10, 2020). (In English).
3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV Edition: Scientific Center for Expertise of Medical Devices. Link: Available from URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (as of August 1, 2019). (In English).
4. Zverev YaF. Flavonoidy kak perspektivnye prirodnye antioksidanty. Byulleten' meditsinskoj nauki. 2017;(1):20-27. (In Russ).
5. Sviridenko VG [i dr.] Nakoplenie mikroelementov i askorbinovoi kisloty v lekarstvennykh rasteniyakh. Problemy zdorov'ya i ekologii. 2012;3(33):137-142. (In Russ).
6. Rodionov GG [i dr.] Oksidativnyi stress i vospalenie: patogeneticheskoe partnerstvo: monografiya. Sankt-Peterburg: Izd-vo SZGMU im. I. I. Mechnikova. 2012:340. (In Russ).
7. Sakanyan EI [i dr.] Sovremennye podkhody k otsenke effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennykh sredstv rastitel'nogo proiskhozhdeniya v Rossii i za rubezhom. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. 2015;(1):35-39. (In Russ).
8. Pashkova GV. Rengenofluorescentnyi analiz moloka i osnovannykh na nem produktov. Analitika i kontrol'. 2010;14(1):4-15. (In Russ).
9. Pendzhiev AM, Abdullaev AA. Biologicheskii aktivnye veshchestva dynnogo dereva (papaii). Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e. 2016;(2):31-40. (In Russ).
10. Pendzhiev AM, Abdullaev AA. Nauchnyi obzor: effektivnost' ispol'zo-vaniya proteoliticheskikh fermentov papaii v meditsinskoj praktike. Nauka. Mysl': elektronnyi periodicheskii zhurnal. 2016;(7-1):228-251. (In Russ).
11. Safonova EF, Trineeva OV, Slivkin AI. Opredelenie karotinoidov v plodakh shi-povnika. Voprosy biologicheskoi, meditsinskoj i farmatsevticheskoi khi-mii. 2012;(11):19-23. (In Russ).
12. Latypova GM [i dr.] Standartizatsiya list'ev pervotsveta vesennego po pokazate-lyu «Soderzhanie askorbinovoi kisloty. Nauchnye vedomosti Belgooskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2012;10-2 (129):51-56. (In Russ).
13. Shashkina M.Ya, Shashkin PN, Sergeev AV. Rol' karotinoidov v profilaktike naibolee rasprostranennykh zabolevani. Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal. 2010;9(1):77-86. (In Russ).
14. Mishra RN, Joshi D, Jiao Gu Lan (Gynostemma pentaphyllum): The Chinese rasayan-current research scenario. J. Res Pharm Biomed Sci. 2011;4(2):1483-1502. (In English).
15. Navratilova Z. Gynostemma pentaphyllum - active compounds and therapeutic effects. J. Prakticke lekarenstvi. 2017;13(3):116-118. (In English).

УДК 615.453.3.014.6:615.451.36

© А.А. Федотова, Ю.В. Шикова, В.Х. Бикбулатов, 2021

А.А. Федотова, Ю.В. Шикова, В.Х. Бикбулатов
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМБИНАЦИЙ
 ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТЕХНОЛОГИИ
 РЕКТАЛЬНОЙ СУСПЕНЗИИ С ГРАНУЛАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ
 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВУЮ И ФОЛИЕВУЮ КИСЛОТЫ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Противовоспалительный препарат месалазин является ведущим патогенетическим средством для консервативной терапии легких и среднетяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника. При терапии месалазином ремиссия формируется у 60-70% пациентов с болезнью Крона. Применение производных 5-аминосалициловой кислоты снижает абсорбцию фолатов и может привести к дефициту фолиевой кислоты. Недостаточная эффективность препаратов базисной противовоспалительной терапии определяет актуальность поиска новых лекарственных препаратов.

Цель исследований заключалась в разработке состава ректальной суспензии с гранулами двух типов, содержащих 5-аминосалициловую и фолиевую кислоты.

Материал и методы. Для подбора эксципиентов, нами были исследованы 18 различных комбинаций 5-аминосалициловой и фолиевой кислот со вспомогательными веществами. Использовали метод влажной грануляции. У полученных гранул оценивали их органолептические свойства, размер, распадаемость.

Результаты. В ходе эксперимента оптимизированы составы гранул с 5-аминосалициловой и фолиевой кислот, выбрано кишечнорастворимое покрытие для гранул, подобрана дисперсная среда для ректальной суспензии.

Ключевые слова: ректальная суспензия, месалазин, 5-аминосалициловая кислота, фолиевая кислота, гранулы, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, распадаемость.

A.A. Fedotova, Yu.V. Shikova, V.Kh. Bikbulatov
**A PILOT STUDY OF COMBINATIONS OF EXCIPIENTS
 IN THE TECHNOLOGY OF RECTAL SUSPENSION WITH GRANULES
 CONTAINING 5-AMINOSALICYLIC ACID AND FOLIC ACID**

The anti-inflammatory drug mesalazine is a leading pathogenetic agent for the conservative treatment of mild and moderate forms of inflammatory bowel diseases. With mesalazine therapy, remission is formed in 60-70% of patients with Crohn's disease. The use of 5-aminosalicylic acid derivatives reduces folate absorption and may lead to folic acid deficiency. The insufficient effectiveness of basic anti-inflammatory therapy determines the relevance of the search for new drugs.

The aim of the research was to develop the composition of a rectal suspension with two types of granules containing 5-aminosalicylic acid and folic acid.

Material and methods. For the selection of excipients, we studied 18 different combinations of 5-aminosalicylic acid and folic acid with auxiliary substances. The method of wet granulation was used. The obtained granules were evaluated for their organoleptic properties, size, and disintegration.

Results. During the experiment, the compositions of granules with 5-aminosalicylic and folic acids were optimized, an intestinal-soluble coating for granules was selected, and a dispersed medium for rectal suspension was selected.

Key words: rectal suspension, mesalazine, 5-aminosalicylic acid, folic acid, granules, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, disintegration.

Среди патологических состояний желудочно-кишечного тракта воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) занимают лидирующие позиции по тяжести течения, частоте осложнений, летальности и инвалидизации пациентов [1]. Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона характеризуются иммунным воспалением слизистой оболочки кишечника. К лекарственным средствам для лечения ВЗК относятся: препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, генно-инженерные биологические препараты и «малые молекулы» – ингибиторы янус-киназы [2].

Болезнь Крона (БК) характеризуется гранулезным характером воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте от полости рта до ануса. Каскад гуморальных и клеточных реакций при БК приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных саркоидных гранул. Пациенты с легкой и среднетяжелой формами Болезни Крона толстой и тонкой кишки и в качестве противовоспалительной терапии получают месалазин (внутри и ректально до 4000 мг в сутки). При такой терапии достичь ремиссии удается у 60-70% пациентов с БК [3]. Согласно Европейскому консенсусу по диагностике и лечению болезни Крона при терминальном илеите в качестве терапии первой линии используется топический глюкокортикостероид будесонид [2].

Особо следует отметить, что применение производных 5-аминосалициловой кислоты снижает абсорбцию фолатов и может привести к дефициту фолиевой кислоты [4]. Известно, что применение аминосалицилатов и фолиевой кислоты может снизить риск колоректального рака при ВЗК [7]. Поэтому лечение препаратами 5-АСК рационально комбинировать с приемом фолиевой кислоты. С целью повышения комплаентности больных рационально совмещать действующие компоненты в одной лекарственной форме. Для предотвращения дефицита фолатов необходимо обеспечить контролируемое последовательное высвобождение компонентов из лекарственной формы, когда в первую очередь высвобождается и всасывается фолиевая кислота, а затем 5-АСК.

При пероральном приеме максимальная концентрация фолиевой кислоты в крови достигается через 30-60 минут, при этом всасывание происходит в кишечнике. Это позволяет предположить, что применение ректальной лекарственной формы обеспечит более раннее нарастание концентрации фолиевой кислоты в

крови, а интервал между высвобождением ее и 5-АСК предотвратит месалазинассоциированный дефицит фолатов. При разработке ректальной лекарственной формы с контролируемым высвобождением действующих веществ необходимо учитывать, что интервал между высвобождением компонентов ограничен вероятностью потери лекарственного средства за счет естественной эвакуации из кишечника.

Цель исследования – разработка состава ректальной суспензии с гранулами с 5-АСК и фолиевой кислотой.

Материал и методы

Объектами исследования явились 5-аминосалициловая кислота и фолиевая кислота (ФК) в качестве действующих веществ и вспомогательные вещества: крахмал картофельный, глюкоза, метилцеллюлоза (МЦ), целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), желатин, натрия крахмал гликолят (НКГ), коллидон, ацетилфталилцеллюлоза (АЦФ). Исследуемые вещества соответствовали требованиям нормативных документов: размер гранул определяли в соответствии с ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ»; распадаемость гранул оценивали в соответствии с ОФС.1.4.1.0004.18 «Гранулы».

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью программы «Excel» в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента». При проведении ситового анализа получены результаты 3 параллельных определений фракционного состава ($n=3$). Оценку распадаемости гранул определяли в шести повторностях ($n=6$). Расчет граничных значений доверительного интервала ($\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$) проводили по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Для обеспечения контролируемого последовательного высвобождения из суспензии действующих веществ разрабатывались гранулы двух составов: с 5-АСК и с ФК. Для предотвращения дефицита фолатов гранулы с ФК должны высвобождать действующее вещество быстрее гранул с 5-АСК. Контролируемое высвобождение достигается подбором состава и покрытия гранул, входящих в состав ректальной суспензии.

Для получения гранул применяли технологию влажного гранулирования. Исследуемые составы приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, внешний вид гранул зависит от содержания вспомогательных

веществ и от их соотношения. Приготовленные гранулы составов № 3, 4, 6, 7, 13, 15, 16, 17, 18 не удовлетворяли по внешнему виду

(неоднородны по форме и размеру). Гранулы составов № 1, 2, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 14 имели хорошие органолептические признаки.

Таблица 1

Составы гранул, содержащих 5-АСК и фолиевую кислоту					
№ п/п	Вспомогательные вещества				
	гранулирующая жидкость	конц.,%	наполнители	внешний вид гранул	время распад. в воде, мин.
Гранулы с 5 АСК					
1.	НКГ	1	ГПМЦ	Округлые	13,8±0,7
2.	НКГ	1	Крахмал	-»-	11,7±1,0
3.	НКГ	1	Желатин	Неровные	10,3±0,8
4.	МЦ	1	ГПМЦ	-»-	12,1±0,9
5.	МЦ	1	Крахмал	Округлые	10,6±0,9
6.	МЦ	1	Желатин	Неровные	9,8±0,8
Гранулы с ФК					
7.	НКГ	1	Желатин: крахмал 1:1	Неровные	13,0±1,1
8.	НКГ	1	МКЦ: крахмал 1:1	Округлые	12,9±1,1
9.	НКГ	1	Глюкоза: крахмал 1:1	-»-	0,8±0,2
10.	НКГ	1	Глюкоза: крахмал 1:2	-»-	0,8±0,3
11.	НКГ	1	Глюкоза: крахмал 1:3	-»-	0,7±0,2
12.	НКГ	1	Глюкоза: крахмал 1:4	-»-	0,6±0,1
13.	МЦ	1	Желатин: крахмал 1:1	Неровные	12,5±1,1
14.	МЦ	1	МКЦ: крахмал 1:1	Округлые	12,3±1,3
15.	МЦ	1	Глюкоза: крахмал 1:1	Неровные	1,2±0,2
16.	МЦ	1	Глюкоза: крахмал 1:2	-»-	1,1±0,2
17.	МЦ	1	Глюкоза: крахмал 1:3	-»-	1,0±0,1
18.	МЦ	1	Глюкоза: крахмал 1:4	-»-	0,9±0,2

Примечание. Объем выборки n=6; доверительная вероятность P=0,95; критерий Стьюдента (P,f)=2,57.

В качестве параметра оптимизации принята распадаемость гранул в очищенной воде [5]. Для обеспечения контролируемого последовательного высвобождения действующих веществ оптимальным составом гранул с фолиевой кислотой отобран состав № 12 (минимальное время распадаемости), а с 5-АСК № 1 (максимальное время, не превышающее 15 минут).

Для выбора оптимального состава оболочки исследовали 5% раствор АФЦ в смеси

растворителей ацетон: спирт (9:1) и 5% водного раствора коллидона. Нанесение покрытий осуществляли распылением с последующим высушиванием при 60°C в течение 120 минут. В качестве параметров оптимизации исследовались фракционный состав [6] и распадаемость [5] по методикам, описанным в государственной фармакопее (ГФ) XIV. Характеристики полученных гранул для ректальной суспензии представлены в табл. 2.

Таблица 2

Характеристики гранул с 5-АСК и с ФК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой						
Состав покрытия, кратность нанесения (к.н.)	Описание гранул: округлые / однородные / прочные*	Фракционный состав**				Распад., мин***
		<3>1 мм	<1> 0,5мм	<0,5>0,315 мм	<0,315>0,2 мм	
Гранулы с 5-АСК						
АФЦ 5% (2 к.н.)	+/+/+	37,6±1,7	39,5±1,3	12,4±1,2	10,5±0,6	28,5±1,2
Коллидон 5% (2 к.н.)	+/+/+	39,2±1,6	33,4±1,0	17,2±0,4	10,2±0,2	61,2±3,4
АФЦ 5% (3 к.н.)	+/+/+	37,2±1,7	39,3±1,3	12,8±1,2	10,7±0,6	63,1±2,9
Коллидон 5% (3 к.н.)	+/+/+	38,8±1,6	34,1±1,0	16,8±0,4	10,3±0,2	68,1±4,1
Гранулы с фолиевой кислотой						
АФЦ 5% (2 к.н.)	+/+/+	39,2±1,6	33,1±1,0	17,5±0,4	10,2±0,2	11,3±0,9
Коллидон 5% (2 к.н.)	+/+/+	37,2±1,7	35,5±1,0	16,4±0,4	10,9±0,2	28,6±1,4
АФЦ 5% (3 к.н.)	+/+/+	38,4±1,6	34,5±1,0	16,6±0,4	10,5±0,2	33,8±1,3
Коллидон 5% (3 к.н.)	+/+/+	37,5±1,7	34,6±1,0	16,8±0,4	11,1±0,2	44,8±2,1

* «+» положительный показатель; «-» отрицательный показатель.

** Объем выборки n=3; доверительная вероятность P=0,95; критерий Стьюдента (P,f)=4,30.

*** Объем выборки n=6; доверительная вероятность P=0,95; критерий Стьюдента (P,f)=2,57.

Проведенный ситовой анализ показал, что все исследуемые составы гранул имеют удовлетворительный фракционный состав в пределах от 0,2 до 3 мм.

В качестве имитации кишечной среды (ИКТ) использовали фосфатный буферный раствор (рН 6,8). Согласно требованиям ГФ XIV ОФС.1.4.1.0004.18 «Гранулы» время

распадаемости гранул в буферном растворе не должно превышать 1 час. Для снижения потерь лекарственного средства за счет естественной эвакуации из кишечника ректальные лекарственные формы (ОФС.1.4.1.0013.15 «Суппозитории») должны распадаться в течение не более чем 30-60 минут.

Для обеспечения последовательного контролируемого высвобождения ФК и 5-АСК из гранул в качестве кишечнорастворимого покрытия выбран 5% раствор АФЦ (двукратное нанесение). Кишечнорастворимые гранулы с ФК распадаются в растворе ИКТ за $11,3 \pm 0,9$ минуты (минимальное время), с 5-АСК – за $28,5 \pm 1,2$ минуты.

На основании проведенных исследований разработан состав гранул с 5-АСК и ФК для последующего введения в качестве дисперсной фазы, в состав ректальной суспензии (микроклизмы). В качестве дисперсионной среды были выбраны три состава: водные растворы крахмала 10%, метилцеллюлозы 2% и 3% (табл. 3).

Таблица 3
Технологические свойства ректальной суспензии при различных композиционных составах дисперсионной среды

Технологические характеристики ректальной суспензии	МЦ 2%	МЦ 3%	Крахмал 10%
Текучесть	++	+	++
Равномерность распределения	+	++	+
Расслоение при длительном стоянии	++	+	++
Легкость распределения после расслаивания	+	++	+
Загустевание при стоянии	-	-	++

Примечание. «+» положительный показатель; «-» отрицательный показатель.

Оценка технологических свойств исследуемых составов позволила в качестве опти-

мальной основы для суспензии выбрать водный раствор 3% МЦ, обладающий высокой способностью к равномерному распределению, умеренной текучестью, низкой предрасположенностью к расслаиванию, отсутствием загустевания при стоянии.

На основании проведенных исследований нами разработан состав ректальной суспензии с гранулами двух типов, содержащими 5-АСК и ФК. Масса суспензии на одно применение составила 30,0 г. Содержание 5-АСК в одной микроклизме составляет 2,0 г, ФК – 0,001 г, что соответствует стандартным дозировкам. Состав ректальной суспензии представлен в табл. 4.

Приготовление ректальной суспензии с гранулами осуществлялось в 6 стадий (см. рисунок).

Таблица 4
Состав ректальной суспензии с гранулами, содержащими 5-АСК и ФК

Компонент	Содержание, г
5-АСК	2,0
ГОПМЦ	2,0
НКГ	0,04
АФЦ	0,1
Фолиевая кислота	0,001
Крахмал	3,0
Глюкоза	1,0
МЦ	0,66
Воды очищенной	21,2
Итого на 1 микроклизму...	30,0

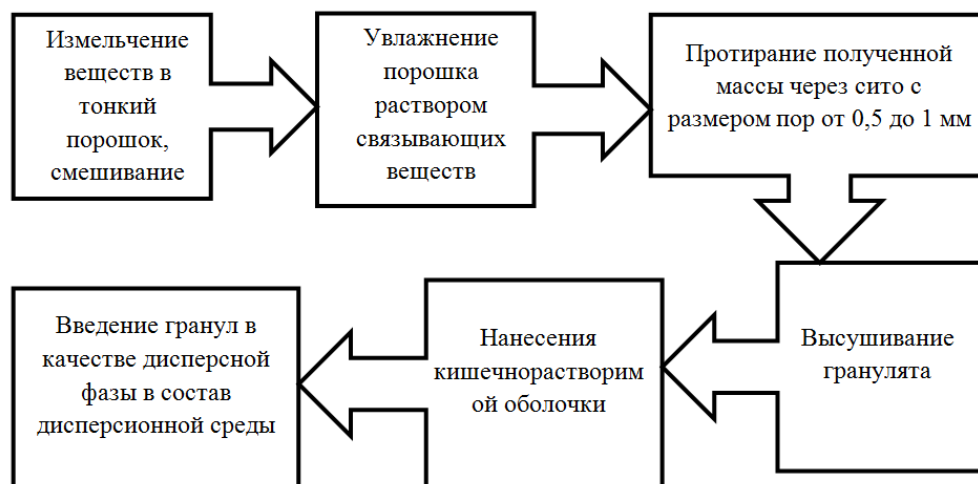


Рис. Стадии изготовления ректальной суспензии с 5-АСК и ФК

Выводы. Экспериментальное исследование позволило обосновать выбор вспомогательных веществ и состав ректальной суспензии с

гранулами, содержащими 5-аминосалициловую и фолиевую кислоты для лечения воспалительных заболеваний кишечника.

Сведения об авторах статьи:

Федотова Анастасия Анатольевна – к.ф.н., доцент кафедры фармации ИДПО, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fedotovabgmu@mail.ru.

Шикова Юлия Витальевна – д.ф.н., профессор, завкафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shikmann@mail.ru.

Бикбулатов Владимир Хамитович – ассистент кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: cent71@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова, Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона / Е.А. Белоусова // Фарматека. – 2009. – № 13. – С. 38-44.
2. Макаrchук, П.А. Будесонид ММХ в лечении язвенного колита. Реальная клиническая практика / П.А. Макаrchук, О.С. Бриткина, Е.А. Белоусова // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 6. – С. 505-510.
3. Ожегов Е.В. Клинико-патогенетическое обоснование применения месалазина и даларгина в лечении болезни Крона: автореф. дис.... канд. мед. наук. – Хабаровск, 2010. – 22 с.
4. Мартов В.Ю. Лекарственные средства в практике врача / В.Ю. Мартов, А.Н. Огороков. – М.: Мед. лит., 2016. – С. 468.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации МЗ РФ – 14-е изд. – М., 2018. – Т. 2. – 1860 с.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации МЗ РФ – 14-е изд. – М., 2018. – Т. 1 – 370 с.
7. Mesalamine protects against colorectal cancer in inflammatory bowel disease/ Tang J [et al.] // Dig Dis Sci. – 2010. – Vol. 55, № 6. – P. 1696-1703.

REFERENCES

1. BelousovaEA, Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Krona. Farmateka. 2009;(13):38-44. (In Russ)
2. MakarchukPA, BritkinaOS, BelousovaEA, Budesonid MMKh v lechenii yazvennogo kolita. Real'naya klinicheskaya praktika. Al'manakh klinicheskoi meditsiny. 2019;47(6): 505-510. (In Russ)
3. Ozhegov, E.V. kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya mesalazinaidalargina v lechenii bolezni Krona: avtoref. dis.... k-ta med. nauk. – Khabarovsk, 2010. – 22 s. (In Russ)
4. Martov V.Yu., Okorokov AN, Lekarstvennye sredstva v praktike vracha – М.: Med. lit., 2016. – S. 468. (In Russ).
5. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii // MZ RF – 14-e izd. – М., 2018. – Т. 2. – 1860 с. (In Russ).
6. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii // MZ RF – 14-e izd. – М., 2018. – Т. 1. – 370 с. (In Russ).
7. Tang J, SharifO, Pai Ch, SilvermanAL, Mesalamine protects against colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci. 2010 Jun; 55 (6):1696-703 Doi: 10.1007/s10620-009-0942-x. Epub 2009 Aug 25.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.712-001-07
© Коллектив авторов, 2021

В.В. Масляков¹, С.Е. Урядов¹, П.С. Доржиев¹,
А.Ю. Чуманов¹, Ф.П. Султонов², А.Р. Акберов², Аля Эддин Гезали²

ПРИМЕНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТОРАКОСКОПИИ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА РАНЕНИЕ СЕРДЦА

¹Частное учреждение образовательная организация высшего образования

«Медицинский университет «Реавиз», г. Саратов

²ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет»

Минздрава России, г. Йошкар-Ола

Цель. Улучшить диагностику ранений сердца путем использования диагностической торакоскопии.

Материал и методы. Проведен анализ результатов диагностики 133 пациентов с колото-резанными ранениями груди в области сердца с 1998 по 2019 годы.

Результаты. В статье представлен анализ результатов применения диагностической торакоскопии при ранениях груди с подозрением на повреждение сердца. Учитывая отсутствие в литературе четких критериев применения диагностической торакоскопии у пациентов с подозрением на ранение сердца, нами предлагается алгоритм диагностического исследования при ранении груди с подозрением на ранение сердца. Представлены показания и противопоказания для проведения диагностической торакоскопии. При нестабильной гемодинамике пациентов, минуя приемное отделение, доставляли в операционную, где без выполнения первичной хирургической обработки и торакоскопии начинали проводить противошоковую терапию и торакотомии. Если при поступлении пациентов с ранением груди в области сердца были диагностированы стабильная гемодинамика или небольшое снижение показателей гемодинамики, то выполняли дополнительные методы исследования, в том числе диагностическую торакоскопию, отказ от которой в данной ситуации расценивается как диагностическая ошибка.

Заключение. С целью снижения диагностических ошибок у пациентов с ранениями груди и подозрением на ранение сердца, мы рекомендуем применять торакоскопию. Для более эффективного использования данного метода разработан алгоритм принятия решений, который включает оценку стабильности гемодинамики. Применение данного алгоритма при ранении груди с подозрением на ранение сердца позволяет снизить количество неоправданных торакотомий с 12,6 до 0,7%. При этом диагностическая ценность данного метода составляет 100%.

Ключевые слова: ранение сердца, диагностика, алгоритм, торакоскопия, показания и противопоказания.

V.V. Maslyakov, S.E. Uryadov, P.S. Dorzhiev,

A.Yu. Chumanov, F.P. Sulonov, A.R. Akberov, Alja Jeddin Gezali

USE OF DIAGNOSTIC THORACOSCOPY FOR SUSPECTED HEART INJURY

Aim. To improve the results of the diagnosis of heart injuries by using diagnostic thoracoscopy.

Material and methods. The analysis of diagnostic results of 133 patients admitted with stab wounds of the chest in the heart area from 1998 to 2019 was carried out.

Results. The article presents an analysis of the results of diagnostic thoracoscopy in chest wounds with suspected heart damage. Taking into account the lack of clear criteria in the literature for the use of diagnostic thoracoscopy in patients with suspected heart injury, we propose an algorithm for diagnostic research in chest injury with suspected heart injury. Indications and contraindications are presented. If hemodynamics is unstable, patients, not entering the emergency department, are taken to the operating room, where, without performing primary surgical treatment and thoracoscopy, they underwent anti-shock therapy and thoracotomy. In the event that patients with a chest wound in the heart are admitted, and hemodynamics is stable or hemodynamic parameters are reduced, but not critically, it is possible to perform additional research methods, as well as diagnostic thoracoscopy, the refusal of which can be regarded as a diagnostic error.

Conclusion. In order to reduce diagnostic errors in patients with chest injuries and suspected heart injury, we recommend using thoracoscopy. For more effective use of this method, a decision-making algorithm has been developed, which includes an assessment of the stability of hemodynamics. The use of this algorithm for chest injuries with suspected heart injury reduces the number of unjustified thoracotomies from 12.6 to 0.7%. At the same time, the diagnostic value of this method is 100%.

Key words: heart injury, diagnosis, algorithm, thoracoscopy, indications and contraindications.

Травма сердца при проникающих ранениях груди по данным различных авторов встречается от 5 до 16% случаев. В мирное время летальность от ранений сердца составляет 16-27% [1]. Диагностические ошибки при колото-резаных ранениях сердца встречаются в 9,7% случаев. С целью уменьшения количества диагностических ошибок необходимо более широко использовать понятие «сердечная зона» при диагностике ранений груди, а также применять УЗИ сердца, плевральных

полостей и т.д. [2]. В литературе широко обсуждается вопрос о введении торакоскопии в алгоритм диагностических мероприятий. Согласно данным литературы применение данного метода является высокоэффективным, что позволяет избежать выполнения неоправданных торакотомий при ранениях груди [3-5]. Вместе с тем анализ литературы показал, что до сих пор отсутствует четкий алгоритм применения диагностической торакоскопии при подозрениях на ранение сердца.

Цель – улучшить результаты диагностики ранений сердца путем использования диагностической торакоскопии.

Материал и методы

Проведен анализ результатов диагностики 133 пациентов, поступивших с колотерезанными ранениями груди в области сердца с 1998 по 2019 годы. Пациенты находились на лечении в хирургическом отделении городской больницы скорой помощи г. Энгельса. Время с момента получения травмы до начала выполнения диагностических исследований составило 29 ± 7 мин. Пациентов мужского пола было 96 (72,2%), женского – 37 (27,8%) человек. Средний возраст составил 36 ± 5 лет. В момент поступления признаки стабильной гемодинамики были отмечены у 47 (54,6%) пациентов, а признаки нестабильной, которые можно было расценить как признаки геморрагического шока – у 39 (45,3%) пациентов. В том случае, если в момент поступления у пациента были признаки стабильной гемодинамики, применялись дополнительные методы исследования: УЗИ, рентгенография органов грудной клетки. Диагностическую торакоскопию выполняли при ранениях груди. Диагностику проводили с применением местной анестезии, для этого использовался раствор новокаина 0,5%. Трояк вводится в IV или V межреберье по передней подмышечной линии. Данная методика описана в литературе и рекомендована К.Г. Жестковым в 2004 г. [6].

Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались математической обработке на персональном компьютере с пакетом прикладных программ: Statistica версии 6.0 и Excel. Для расчета зависимых величин использовался критерий Уилкоксона, а для расчета независимых – критерий Манна–Уитни. Рассчитывали медианы квадрилей как верхних, так и нижних и определяли достоверность различий (p).

Результаты

Диагностическая торакоскопия была впервые применена шведским терапевтом Гансом Христианом Якобеусом в 1910 году для диагностики патологии плевры у больного туберкулезом. С тех пор данная методика претерпела существенные изменения и нашла свое широкое применение как для проведения лечебных, так и для диагностических исследований. Накопленный опыт позволил разработать основные показания и противопоказания для применения торакоскопии при ранениях груди [7]. Внедрение нами торакоскопии в клиническую практику было этапным и постепенным, так как в данной работе речь идет

не о специализированном отделении торакальной хирургии, а об отделении общей хирургии. Применение диагностической торакоскопии можно условно разделить на несколько временных этапов. Так, на первом этапе с 1988 по 2001 годы данный вид исследования не проводился вследствие отсутствия опыта и технических возможностей. На втором этапе происходило освоение методики (с 2002 по 2006 годы). Данный вид исследования был применен в 12% наблюдений при ранениях груди. Следует отметить, что внедрение данной методики позволило улучшить качество диагностики и снизить число необоснованных торакотомий с 10 до 1%. Третий этап – активное внедрение, с 2007 года по настоящее время, когда данное исследование выполнялось в 78% случаев при ранениях груди, что позволило избежать диагностических ошибок при ранениях сердца (рис. 1). Ретроспективный анализ показал, что количество неоправданных торакотомий до использования данного метода составляло 12,6%, тогда как применение данного метода позволило их снизить до 0,7% ($p < 0,05$).

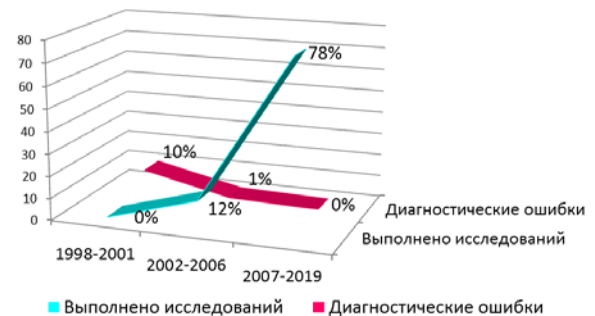


Рис. 1. Соотношение выполненных исследований (в %) и количество диагностических ошибок (в %) на различных этапах внедрения торакоскопии

Как видно из данных, представленных на рис. 1, увеличение количества выполненных торакоскопий закономерно приводило к уменьшению количества диагностических ошибок и, соответственно, количество неоправданно выполненных торакотомий. Как правило, торакоскопию выполняли под местной анестезией с применением 0,5% раствора новокаина, а затем при необходимости проводили конверсию. Естественно, что применение такого исследования показано и выполнимо не во всех случаях у пациентов с проникающими ранениями груди. Накопленный собственный опыт и данные литературных источников позволили определить основные показания и противопоказания для выполнения

этого диагностического исследования. К основным противопоказаниям можно отнести те случаи, когда выполнение данного исследования привело бы к удлинению времени при нестабильной гемодинамике. Проведенный ретроспективный анализ позволил установить, что такие противопоказания имели 39

(45,3%) пациентов, в остальных 47 (54,6%) наблюдениях такое исследование было показано. К показаниям для применения торакоскопии относили признаки ранения в области сердца, а также признаки ранения сердца, полученные при проведении дополнительных методов исследования.

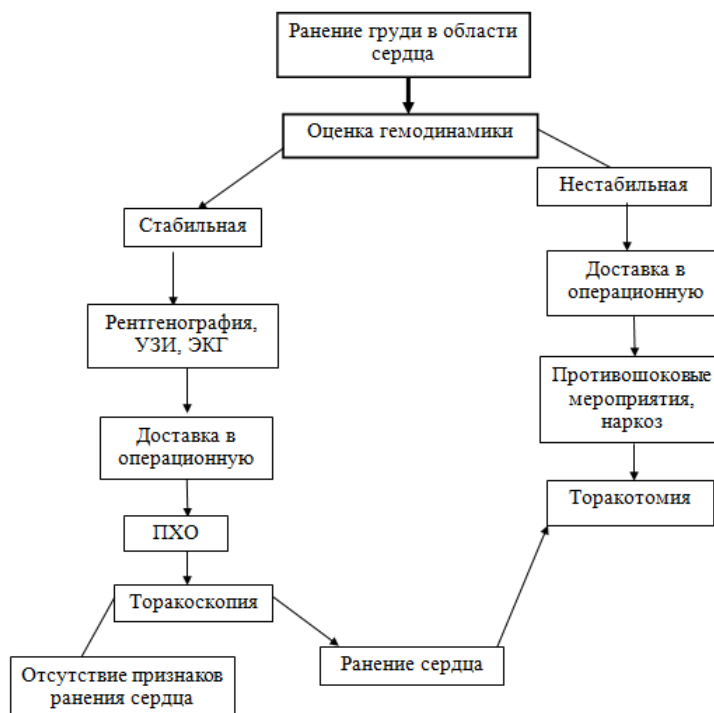


Рис. 2. Алгоритм диагностики при ранении груди с подозрением на ранение сердца

Учитывая отсутствие в литературе четких критериев применения диагностической торакоскопии у пациентов с подозрением на ранение сердца, мы предлагаем алгоритм диагностического исследования при ранении груди с подозрением на ранение сердца (рис. 2).

Как видно на рис. 2, основным критерием для выбора тактики являются показатели гемодинамики. В том случае, если гемодинамика нестабильная, пациентов, минуя приемное отделение, доставляют в операционную, где, без выполнения первичной хирургической обработки и торакоскопии, выполнение которой в этом случае относят к противопоказаниям, начинают проводить противошоковую терапию и торакотомию. В том случае, если при поступлении пациентов с ранением груди в области сердца гемодинамика стабильная или показатели гемодинамики снижены не критически, возможно выполнение дополнительных методов исследования (рентгенография, УЗИ, ЭКГ) и диагностической торакоскопии, отказ от которой расценивается как диагностическая ошибка. В том случае, если по данным торакоскопии имеются признаки ранения сердца, то выполняется торако-

томия. Необходимо отметить тот факт, что одним из существенных недостатков применения торакоскопии можно считать специальную подготовку хирурга и наличие специальной техники, что может ограничить применение данной методики в общехирургических стационарах.

На основании полученных результатов можно сделать заключение, что применение торакоскопии при ранении груди позволяет снизить количество неоправданных торакотомий с 12,6 до 0,7% ($p < 0,05$). При этом диагностическая ценность данного метода составляет 100%.

Заключение

С целью снижения диагностических ошибок у пациентов с ранениями груди и подозрением на травму сердца мы рекомендуем применять торакоскопию. Для более эффективного использования данного метода разработан алгоритм по принятию решения, который включает оценку стабильности гемодинамики. Применение данного алгоритма у пациентов с ранениями грудной полости и возможным повреждением сердца снижает количество неоправданных торакотомий с 12,6 до 0,7%.

Сведения об авторах статьи:

Масляков Владимир Владимирович – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней медицинского университета «Реавиз». Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Верхний рынок, 10. E-mail: maslyakov@inbox.ru.
Урядов Сергей Евгеньевич – д.м.н., доцент, профессор кафедры хирургических болезней медицинского университета «Реавиз». Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Верхний рынок, 10. E-mail: mail@reaviz.ru.
Доржиев Павел Сергеевич – аспирант кафедры хирургических болезней медицинского университета «Реавиз». Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Верхний рынок, 10. E-mail: mail@reaviz.ru.
Чуманов Алексей Юрьевич – к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней медицинского университета «Реавиз». Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Верхний рынок, 10. E-mail: mail@reaviz.ru.
Султонов Фирдавсхужа Пулотхужаевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет». Адрес: 424000, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1. E-mail: rector@marsu.ru.
Акберов Алмаз Рамилевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет». Адрес: 424000, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1. E-mail: rector@marsu.ru.
Гезали Аля Эдин – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет». Адрес: 424000, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1. E-mail: rector@marsu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и хирургическая тактика при ранениях сердца / Р.Ш. Шаймарданов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7. Приложение 2. – С. 205-208.
2. Основные клинические симптомы при ранениях сердца / В.В. Масляков [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – №1. – С. 58-62.
3. Торакоскопия в диагностике и лечении травм груди / А.Е. Борисов [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2010. – Т. 196. – №1. – С. 96-10.
4. Значение торакоскопии в улучшении результатов обследования и лечения пациентов, подвергшихся травме грудной клетки / Д.А. Зайцев [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, №3. – С. 12-22.
5. Критерии безопасного выполнения торакоскопии у пострадавших с ранением груди / О.В. Воскресенский // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2015. – №1. – С. 33-37.
6. Торакоскопия – показания, типы вмешательств и манипуляций, лечебно-диагностический алгоритм действий, показания, основные виды ранений / К.Г. Жестков // Медицинская газета. – 2004. – №4.
7. Торакоскопия при травме грудной клетки / А.А. Панкратов [и др.] // Эндоскопическая хирургия – 2015. – Т. 21, №4. – С. 54-62.

REFERENCES

1. Diagnostika i hirurghicheskaja taktika pri ranenijah serdca / R.Sh. Shajmardanov [et al.] // Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. 2014; 7. Application 2: 205-208. (In Russ.).
2. Osnovnye klinicheskie simptomu pri ranenijah serdca / V.V. Masljakov [et al.] // Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2019; 1: 58-62. (In Russ.).
3. Torakoskopija v diagnostike i lechenii travm grudi / A.E. Borisov [et al.] // Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova. 2010; 196 (1): 96-10. (In Russ.).
4. Znachenie torakoskopii v uluchshenii rezultatov obsledovanija i lechenija pacientov, podvergshijsja travme grudnoj kletki / D.A. Zajcev [et al.] // Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2015; 7 (3): 12-22. (In Russ.).
5. Kriterii bezopasnogo vypolnenija torakoskopii u postradavshih s ranenijem grudi / O.V. Voskresenskij // Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh'. 2015; 1: 33-37. (In Russ.).
6. Torakoskopija – pokazanija, tipy vmeshatel'stv i manipulacij, lechebno-diagnosticheskij algoritm dejstvij, pokazanija, osnovnye vidy ranenij / K.G. Zhestkov // Medicinskaja gazeta. 2004; 4. (In Russ.).
7. Torakoskopija pri travme grudnoj kletki / A.A. Pankratov [et al.] // Jendoskopicheskaja hirurgija. 2015; 21 (4): 54-62. (In Russ.).

УДК 616 - 001.17

© Коллектив авторов, 2021

А.А. Гумеров¹, И.А. Комиссаров², Р.Р. Зайнуллин³, Б.Ф. Асфандияров³,
 Р.А. Гумеров³, И.И. Галимов¹, Д.В. Филиппов², Н.Н. Шарипов¹, С.В. Габдуллина³

**ХИМИЧЕСКИЙ ОЖОГ ТОЛСТОЙ И ТОНКОЙ КИШОК
 НАШАТЫРНЫМ СПИРТОМ, ОСЛОЖНЕННЫЙ НЕКРОЗОМ
 КИШЕЧНИКА У РЕБЕНКА ТРЕХ ЛЕТ**

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

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
 медицинский университет», г. Санкт-Петербург

³ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», г. Уфа

Описано клиническое наблюдение у пациента с химическим ожогом толстой и тонкой кишок с некрозом после ошибочного введения в прямую кишку нашатырного спирта. Ребенок до травмы страдал артрогрипозом с поражением нижних конечностей, хроническим запором. На вторые сутки после химического ожога ребенок оперирован – резекция толстой кишки с формированием колостомы. Через 4 месяца выполнена очередная операция – реконструктивно-восстановительная операция на толстой кишке, закрытие колостомы. Низведение толстой кишки на промежность с формированием кишечного анастомоза по Дюамелю. Наступило выздоровление.

Ключевые слова: дети, кишечник, нашатырный спирт, оперативное лечение.

A.A. Gumerov, I.A. Komissarov, R.R. Zainullin, B.F. Asfandiyarov,
R.A. Gumerov, I.I. Galimov, D.V. Filippov, N.N. Sharipov, S.V. Gabdullina
**CHEMICAL BURN OF SMALL AND LARGE INTESTINE WITH AMMONIA,
COMPLICATED WITH INTESTINAL NECROSIS IN A 3-YEARS-OLD CHILD**

The paper describes clinical observation of a patient with a chemical burn of the large and small intestines with necrosis after faulty injection of ammonia into the rectum. Before the injury, the child suffered from arthrogryposis (damage to the lower extremities), chronic constipation. On the second day, the child was operated on - resection of the large intestine, the formation of a colostomy. After 4 months the next operation was performed - reconstructive surgery on the large intestine, colostomy closure, lowering the colon to the perineum with the formation of an intestinal anastomosis according to Duhamel. The surgery led to recovery.

Key words: children, intestines, ammonia, surgical treatment.

Химический ожог толстой кишки у детей встречается крайне редко и является следствием небрежности при выполнении клизмы. В прямую кишку иногда случайно вводятся агрессивные растворы: перекись водорода, раствор перманганата калия, различные кислоты, нашатырный спирт и др.

Л.П. Шейник и соавт. (2002) описали случай химического ожога толстой кишки у ребенка 8 лет после клизмы, когда вместо гипертонического раствора натрия хлорида был использован 25% раствор формалина.

По данным литературы у взрослых указанная патология встречается больше, чем у детей. Так, С.Д. Ким и соавт. (2002) наблюдали 17 больных в возрасте от 17 до 70 лет с ожогами прямой кишки. Причинами ожогов у 8 больных из 17 был 3% раствор перекиси водорода, у 2 – очистительная клизма с раствором разведенной уксусной кислоты, у остальных клизмы с раствором перманганата калия, керосина, нашатырного спирта, алкогольной смеси, клея и кипятка.

Цель: демонстрация редкого клинического наблюдения химического ожога толстой и тонкой кишок нашатырным спиртом, осложненного некрозом кишечника.

Родители пациента Г. 3 лет с артрогрипозом (поражением нижних конечностей) обратились в приемное отделение Центральной районной больницы 05.06.2017 года с жалобами на периодические запоры, боли в животе. Для разрешения копростазы мальчику назначена клизма с раствором глицерина, но ошибочно в прямую кишку был введен раствор нашатырного спирта (10 мл).

Сразу после клизмы появились сильные боли в левой половине живота, ухудшилось общее состояние. Проведено комплексное лечение: обезболивающие и десенсибилизирующие препараты, трехкратное промывание прямой кишки теплой водой (по 250 мл) через зонд, клизма с растительным маслом.

После оказания экстренной помощи больной госпитализирован в стационар. Проводилась антибактериальная, инфузионная терапия. В связи с ухудшением состояния че-

рез 16 часов 06.06.17 г. после травмы больной переведен в Республиканскую детскую клиническую больницу (РДКБ). При поступлении состояние тяжелое, пациент вялый, питание осуществлялось через назогастральный зонд. Черты лица заострены. Кожные покровы бледные с сероватым оттенком. Температура тела 38,6°C. В легких дыхание везикулярное, побочных дыхательных шумов нет. Тоны сердца приглушены, пульс 130 уд/мин. АД - 110/70 мм рт.ст. Язык сухой. Живот вздут, болезненный во всех отделах. Положительный симптом Щеткина–Блюмберга. Перистальтика кишечника не выслушивается. Мочеиспускание не нарушено.

Во время экстренной лапаротомии обнаружены обширный некроз толстой кишки (рис. 1), множественные повреждения серозной оболочки подвздошной кишки размерами 0,5-2 см (рис. 2). В одном участке тонкой кишки выявлена перфорация размером 2-3 см. Наложены узловы швы. Измененные участки кишки обложены салфетками, смоченными в горячем изотоническом растворе хлорида натрия. Предварительно в брыжейку тонкой кишки введено 20-30 мл 0,25% раствора новокаина. Тонкая кишка признана жизнеспособной. Произведена резекция 2/3 нисходящей и поперечно – ободочной сигмовидной и часть прямой кишок (рис. 3). Культи прямой кишки длиной до 4 см ушита. Операция завершена лапаростомией. Через сутки выполнена релапаротомия. Признаки нежизнеспособности тонкой кишки не выявлены. Диагноз: химический ожог толстой и тонкой кишок с некрозом кишечника. Гистологическое исследование: некроз стенки толстой и тонкой кишок, перфорация, острый некротический колит, гнойный серозит, флегмонозный оментит.

После операции проводилась инфузионная, антибактериальная терапия и анальгезия. Послеоперационный период протекал гладко. На 14-е сутки больной выписан домой с колостомой.

Через 3 месяца после операции ребенок направлен в СПбГПМУ для оперативного лечения. Проведено клинико-лабораторное ис-

следование, в том числе ирригография (рис.4), пассаж контраста по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ). 29.11.2017 г. выполнена реконструктивно-восстановительная операция на толстой кишке: закрытие колостомы, низведение толстой кишки на промежность с формированием кишечного анастомоза по Дюамелю. Необходимо отметить, что данная операция была возможна, поскольку осталась небольшая культя толстой кишки (4 см.), что позволило не проводить аноректопластику и не травмировать сфинктерный аппарат. Послеоперационный период протекал без осложнений.

На 12-е сутки при осмотре колоректальный анастомоз свободно проходим. Явления стеноза нет. На 13-й день больной выписан. Через 3 месяца при клиническом осмотре выявлен стеноз в зоне колоректального анастомоза. Проводилось бужирование прямой кишки с хорошим исходом. При очередном осмотре через 2 года жалоб нет. Стул регулярный, самостоятельный.

Обсуждение. Данное клиническое наблюдение демонстрирует крайне редкую патологию в детском возрасте – химический ожог толстой и тонкой кишок, осложненный некрозом.

Причиной возникновения данного осложнения явились невнимательность и небрежность медицинского персонала.



Рис. 1. Фото при операции. Некроз толстой кишки

Наше наблюдение согласуется с данными других авторов о том, что у детей наиболее частой причиной химического ожога толстой кишки является ошибочное введение в прямую кишку различных химических растворов: перекиси водорода, перманганата калия, различных кислот [1,2]. Ряд авторов указывают, что при химических ожогах поражается прямая и толстая кишка. Описанные нами данные свидетельствуют о том, что при тяжелых ожогах нашатырным спиртом поражается не только прямая и толстая, но и тонкая кишка.

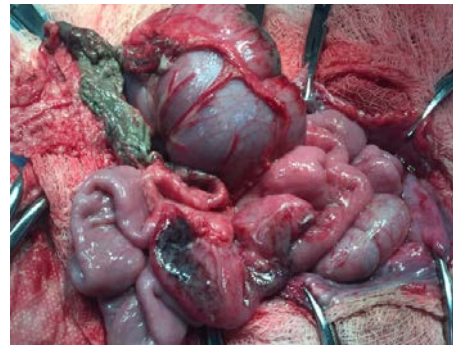


Рис. 2. Некроз серозной оболочки тонкой кишки



Рис. 3. Резецированный участок толстой кишки



Рис. 4. Ирригограмма. Заполнение через колостому, на ней видно, что сохранена значительная часть толстой кишки

По данным Л.П. Шейника и соавт. (2002) химический ожог прямой кишки у детей наблюдается реже по сравнению со взрослыми пациентами. Кроме того, при данной травме только раннее выключение пораженного отдела кишки способствует снижению риска осложнений.

Авторы, которые занимаются лечением взрослых больных, придерживаются мнения о необходимости диагностической ректоколоноскопии [1] при наличии квалифицированного специалиста и необходимой аппаратуры, а также при отсутствии осложнений.

Данное наблюдение представляет несомненный интерес для практических хирургов в плане редко встречающегося обширного некроза толстой и тонкой кишок, вызванного введением по ошибке в прямую кишку нашатырного спирта.

Сведения об авторах статьи:

Гумеров Аитбай Ахметович – д.м.н., профессор кафедры детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, ул. Ленина, 3. E-mail: prof.gumerov@gmail.com.

Комиссаров Игорь Алексеевич – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней детского возраста ФГБОУ ВО СПбГПМУ. Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. E-mail: komissarov_i_a@mail.ru.

Зайнуллин Роберт Рамилович – заведующий отделением хирургии ГБУЗ РДКБ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Ст. Кувькина, 98.

Асфандияров Булат Фаритович – врач-колопроктолог хирургического отделения ГБУЗ РДКБ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Ст. Кувькина, 98.

Гумеров Рамиль Аитбаевич – д.м.н., заведующий отделом лучевой ГБУЗ РДКБ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Ст. Кувькина, 98.

Галимов Ильдар Искандарович – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pedsurg@bk.ru

Филиппов Дмитрий Владимирович – к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней детского возраста ФГБОУ ВО СПбГПМУ. Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

Шаринов Наиль Надирович – ассистент кафедры детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Габдуллина Сабина Вилевна – врач – стажер отделения хирургии ГБУЗ РДКБ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Ст. Кувькина, 98.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ким, С.Д. Тактика лечения ожога прямой кишки/ С.Д. Ким, А.М. Коплатадзе, С.Г. Смирнов //Проблемы проктологии. – 2002, вып.18. – С. 94-97.
2. Шейник, Л.П. Лечение обширного химического ожога толстой кишки у ребенка / Л.П. Шейник, Ю.Б. Мартов, В.Л. Равкова // Вестник хирургии. – 1987. – №7. – С.117-118.
3. Diarra B. Caustic Burns of Rectum and Colon in Emergencies/ B. Diarra, J. Roudie [et al.] //The American Journal of Surgery- 2004.- V.187. - №1.-P: 785-789.
4. Nallathambi MN Acid Burns of the Rectum and Colon; Report of a Case. / MN Nallathambi [et al.] //Dis Colon Rectum- 1987.-V. 30.- №6.-P: 469-471.
5. Randolph M. Acute Colitis Secondary to Self-Administered Alcohol Enemas: A Mimic of Ischemic Colitis. / M.Randolph, T.A. Longacre, L.B. Gerson //J Clin Gastroenterol.- 2005.-V.39.-№1.-P: 78- 79.
6. Da Fonseca J Acute colitis caused by caustic products./ J. Da Fonseca, MJ Brito, J. Freitas [et al.] // Am J Gastroenterol.- 1998.-V. 93.- P: 2601-2602.

REFERENCES

1. Kim S.D., Koplatadze A.M., Smirnov S.G. Treatment tactics for rectal burn. Proctology problems. - 2002, issue 18, p. 94-97.(In Russ.).
2. Sheinik L.P., Martov Y.B., Ravkova V.L. Treatment of an extensive chemical burn of a thick one in a child. Bulletin of surgery. - 1987. - No. 7. - P.117-118. (In Russ.).
3. Diarra B, Roudie J, et al.: Caustic Burns of Rectum and Colon in Emergencies. The American Journal of Surgery.; 2004; 187: 785.
4. Nallathambi MN, Sleeper R, Smith M, Ivatury RR: Acid Burns of the Rectum and Colon; Report of a Case. Dis Colon Rectum; 1987; 30: 469-471.
5. Randolph M, Longacre TA, Gerson LB: Acute Colitis Secondary to Self-Administered Alcohol Enemas: A Mimic of Ischemic Colitis. J Clin Gastroenterol; 2005; 39: 78-9.
6. Da Fonseca J, Brito MJ, Freitas J, et al.: Acute colitis caused by caustic products. Am J Gastroenterol; 1998; 93: 2601-2602.

УДК 616.34-007.271

© Коллектив авторов, 2021

**М.В. Тимербулатов¹, Е.Е. Гришина¹, Л.Р. Аитова¹,
Е.И. Сендерович¹, Т.М. Зиганшин², Э.Ф. Гимаев², А.А. Мухаммадиев¹**
**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСТЛУЧЕВЫХ СТРИКТУР ТОНКОЙ КИШКИ:
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

Случайное повреждение тонкой кишки ионизирующим излучением во время лучевой терапии онкогинекологической патологии встречается у 16% пациентов. Радиационно-индуцированное воспаление приводит к фиброзу стенки кишки и к формированию рубцовой стриктуры. Ключом к успешному лечению таких пациентов является максимально ранняя диагностика стойкого сужения просвета кишки и максимально ранняя операция. К сожалению, в настоящее время диагностика стриктур тонкой кишки сопряжена с трудностями в связи с отсутствием доступных методов инструментальной диагностики. В настоящее время не существуют методы, способные выявить степень фиброза при стриктуре кишечной стенки. В статье представлены два клинических примера диагностики и оперативного лечения постлучевых стриктур тонкой кишки, которые образовались при случайном повреждении во время лучевой терапии рака шейки матки в 2020 году. Также в статье приведена литература, посвященная патогенезу образования рубцового сужения просвета кишки после воздействия ионизирующего излучения и проблеме диагностики и лечения этой патологии.

Ключевые слова: стриктура тонкой кишки, радиационное повреждение, лучевой энтерит, радиационно-индуцированная энтеропатия.

M.V. Timerbulatov, E.E. Grishina, L.R. Aitova,
E.I. Senderovich, T.M. Ziganshin, E.F. Gimaev, A.A. Mukhammadiev
**SURGICAL TREATMENT OF RADIATION-ASSOCIATED
SMALL BOWEL STRICTURES: CASE REPORT**

Damage of the small intestine by ionizing radiation during radiation therapy of oncogynecological pathology is quite common, it can develop in 16% of such patients. Radiation-induced inflammation leads to fibrosis of the intestinal wall and to the formation of scar stricture. The key to successful treatment of such patients is the earliest possible diagnosis of persistent narrowing of the lumen of the small bowel and the earliest possible operation. Unfortunately, nowadays, the diagnosis of small bowel strictures is a problem, due to the lack of available methods of instrumental diagnosis. There is also a complete lack of methods that can detect the degree of fibrosis in the stricture. The article presents two case reports of the diagnosis and surgical treatment of post-radiation small bowel strictures that were formed by accidental damage during radiation therapy for cervical cancer in 2020. There is also a modern review of the literature devoted to the pathogenesis of the formation of narrowing of the intestinal lumen after exposure to ionizing radiation, the problem of diagnosis and treatment of this pathology.

Key words: small bowel stricture, radiation damage, radiation damage, radiation-induced enteropathy.

Радиационное повреждение кишки после лучевой терапии встречается у 0,5-16% пациентов, и в большинстве случаев первичной является онкогинекологическая патология. Поскольку кишечник очень чувствителен к ионизирующему излучению, радиационно-индуцированная энтеропатия часто наблюдается при лучевой терапии рака брюшной полости или малого таза и может возникать вторично при случайном облучении. Под воздействием ионизирующего излучения развивается хроническое воспаление в стенке кишки, приводящее к фиброзу с формированием стриктуры [1].

В настоящее время операции на поврежденной лучом тонкой кишке выполняются редко и по литературным данным сопровождаются большим количеством послеоперационных осложнений и высокой летальностью. По данным различных авторов количество послеоперационных осложнений достигает 35%. Выбор метода оперативного лечения постлучевых стриктур тонкой кишки (резекция, обходной анастомоз или стомирование) остается предметом обсуждения [2]. Большой проблемой для пациентов с постлучевой стриктурой тонкой кишки является ранний и точный диагноз до развития хронической энтеральной недостаточности, кахексии [3].

Стриктуры тонкой кишки являются труднодоступными для диагностики. Они сопровождаются высокой летальностью из-за вероятности развития перфорации кишки и перитонита [4].

Клинический пример 1

Женщина 31 года доставлена в крайне тяжелом состоянии к хирургу ГБУЗ РБ ГКБ №21 с жалобами на слабость и боли в животе. Из анамнеза: 6 лет назад перенесла курс лучевой терапии по поводу рака шейки матки. Через 4 года после лучевой терапии начались неприятные симптомы, связанные с расстройством пищеварения: живот стал вздуваться после приема пищи, появились схваткообраз-

ные боли в животе, периодическая рвота, задержка стула и газов, урчание в животе было настолько громким, что пациентке пришлось уйти с работы. За 2 года потеря веса составила около 20 кг. Неоднократно осматривалась врачами различных специальностей, дважды находилась на стационарном лечении в хирургических отделениях региона с диагнозом острая кишечная непроходимость. Проводился пассаж бариевой взвеси, на снимках – многочисленные чаши Клойбера, задержка эвакуации контраста из тонкой кишки до 32 часов. На фоне инфузионно-спазмолитической терапии состояние стабилизировалось, острая непроходимость кишечника исключена, пациентка оба раза выписывалась без диагноза. Таким образом, диагноз не был поставлен в течение 2 лет.

Объективный осмотр при госпитализации: кахексия, вес 46 кг, рост 168 см, кожные покровы сухие, тургор снижен, язык сухой. Артериальное давление 80/60 мм рт.ст. Живот мягкий, резко увеличен и вздут, болезненный во всех отделах. Перитонеальные знаки сомнительные. Лейкоциты в периферической крови 12×10^9 /л, общий белок 40 г/л. На обзорной рентгенограмме – множественные чаши Клойбера. При ультразвуковом исследовании – в брюшной полости значительное количество свободной жидкости, раздутые кишечные петли, отсутствие перистальтики. В экстренном порядке выполнена лапаротомия – выявлены 2 стриктуры терминального отдела подвздошной кишки протяженностью около 6 см, значительное расширение бледной, деревянистой плотности, неэластичной приводящей части подвздошной кишки. Также выявлено перфорационное отверстие 0,5×0,5 см, из которого поступает кишечное содержимое (рис. 1). В брюшной полости большое количество мутного зеленоватого выпота. Выставлен диагноз постлучевая стриктура подвздошной кишки. Осложнение: острая кишечная непроходимость, распространенный серозно-

гноный перитонит, токсическая фаза. Выполнена резекция терминального отдела подвздошной кишки, наложена илеостома. С большими усилиями удалось добиться выздоровления и выписки пациентки. Через 6 месяцев восстановлена непрерывность кишечника. Вес пациентки пришел в норму.



Рис. 1. Постлучевые стриктуры терминального отдела подвздошной кишки. Перфорация подвздошной кишки

Клинический пример 2

Женщина 25 лет обратилась на кафедру факультетской хирургии по направлению гастроэнтеролога с просьбой провести видеокапсульную энтероскопию для исследования слизистой оболочки тонкой кишки. Жалобы пациентки на постоянное вздутие живота, периодическую рвоту, приступы спастических болей и громкое урчание в животе. Потеря веса на 15 кг за год. В анамнезе: 5 лет назад проведен курс лучевой терапии по поводу рака шейки матки. В течение года консультировалась у хирургов и гастроэнтерологов. Основной диагноз хронический панкреатит. Объективно: состояние относительно удовлетворительное, кахексия (вес 49 кг, рост 170 см). Живот умеренно вздут, мягкий, безболезненный. Выслушивается «шум плеска». На обзорной рентгенограмме единичные чаши Клойбера, раздутые петли тонкой кишки. При ультразвуковом исследовании отмечаются маятникообразная перистальтика кишечника, задержка эвакуации контрастного вещества из тонкой кишки до 24 часов. После инфузионно-спазмолитической терапии начали отходить газы, вздутие живота не наблюдалось, исчезли схваткообразные боли. Однако, учитывая анамнез заболевания, пациентке была предложена диагностическая лапароскопия. В позиции Тренделенбурга ревизированы петли тонкой кишки с помощью двух зажимов Бэбкока. Выявлена стриктура терминального отдела подвздошной кишки, суживающая просвет более чем на 50%, расширенный приво-

дящий отдел подвздошной кишки (рис.2). Выполнена резекция пораженной лучом кишки, наложен анастомоз конец в конец. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки после оперативного лечения. В настоящее время все симптомы заболевания купированы.

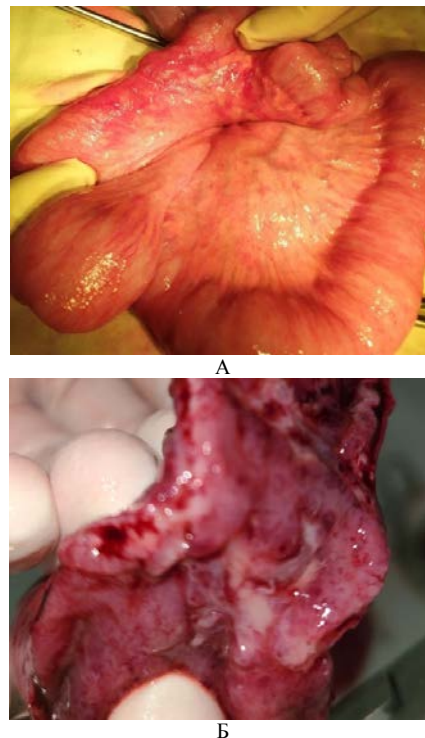


Рис. 2. Постлучевая рубцовая стриктура подвздошной кишки (А- макропрепарат пораженного отдела кишечника, Б-макропрепарат на разрезе)

Обсуждение

Радиационно-индуцированный энтерит связан с острым воспалением стенки кишки и хроническим фиброзом, который впоследствии индуцируется рядом процессов, включая выработку свободных радикалов, таких как повреждение ДНК, перекисное окисление липидов и апоптоз. Острое воздействие облучения на стенку кишки объясняется ингибированием митоза в криптах, кроме того, потеря пролиферативной функции ухудшает развитие тонкокишечного эпителия и повышает проницаемость кишечника, что приводит к увеличению транслокации бактерий из просвета кишки в сосудистое русло, вызывая местный и системный иммунный ответ [5,6].

Еще одной из причин образования постлучевых стриктур тонкой кишки является прямое повреждение микрососудов, следствием которого являются ишемия и образование фиброза [7].

Ранее сформулирован ряд мер для снижения количества осложнений после операций на тонкой кишке по поводу постлучевых стриктур. Наиболее значимыми являются

ранняя диагностика и ранняя операция до усугубления ишемии при хронической кишечной непроходимости перерастяжением и без того ишемизированной лучевым воздействием стенки приводящего отдела кишки, не говоря уже о развитии перфорации кишки и перитонита [8].

Максимально ранняя диагностика может быть обеспечена ирригографией с двойным контрастированием с захватом тонкой кишки и магнитно-резонансной энтерографией с двойным контрастированием [9].

Это единственные методы, способные выявить формирующееся незначительное сужение просвета тонкой кишки. На сегодняшний день ни один метод визуализации не способен определить степень интестинального фиброза в стриктуре [10].

К сожалению, в современных условиях в большинстве стационаров региона единственным методом диагностики стриктуры тонкой кишки является рутинный пассаж бария, диагностическая ценность этого метода менее 5% – в большинстве случаев удается

только выявить задержку эвакуации контрастного вещества из тонкой кишки, но пациент так и остается без диагноза.

Важное значение в лечении больных с рубцовой стриктурой тонкой кишки и хронической энтеральной недостаточностью имеют: парентеральное питание до и после операции, предоперационная антибиотикопрофилактика, использование одnorядного анастомоза с целью минимизации ишемии кишечной стенки. По литературным источникам не рекомендуется наложение аппаратного анастомоза, так как утолщенная и отечная стенка поврежденной радиацией тонкой кишки кажется слишком утолщенной для скоб [11].

Выводы

Несмотря на постоянное совершенствование онкологической службы, случайное радиационное повреждение кишечника с образованием рубцовых стриктур при лучевой терапии остается частым явлением на сегодняшний день. Ранняя диагностика и ранняя операция являются ключом к успешному лечению таких пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Махмуд Вилевич – профессор, д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Гришина Елена Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alyonagrishina662@mail.ru

Аитова Лилия Ринатовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Сендерович Ефим Иосифович – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Зиганшин Тимур Маратович – к.м.н., зав. хирургическим отделением №1 ГБУЗ РБ ГКБ №21. Адрес: 450071, г. Уфа, ул. Лесной проезд, 3.

Гимаев Эдуард Фоатович – врач-хирург ГБУЗ РБ ГКБ №21. Адрес: 450071, г. Уфа, ул. Лесной проезд, 3.

Мухаммадиев Альберт Азатович – ординатор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kavanagh, BD. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel / BD. Kavanagh, CC. Pan, LA. Dawson, SK. Das, [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2010. – Vol.76. – P.101–107. 10.1016/j.ijrobp.2009.05.071
2. Kavanah, MT. New surgical approach to minimize radiation-associated small-bowel injury in patients with pelvic malignancies requiring surgery and high dose irradiation / MT. Kavanah, MI Feldman, DF. Devereux, [et al.] // Cancer. – 1985. – Vol. 56. P.1300-1304.
3. Andreyev, HJ. Guidance: The practical management of the gastrointestinal symptoms of pelvic radiation disease / HJ. Andreyev, AC. Muls, C. Norton, [et al.] // Frontline Gastroenterol. – 2015. Vol.6. - P.53-72.
4. Durmush, D. Small bowel strictures / D. Durmush, AJ. Kaffes // Curr Opin Gastroenterol. – 2019. Vol.35, №3. – P.235-242. doi: 10.1097/MOG.0000000000000531. PMID: 30865041.
5. Son, TG. Protective effect of genistein on radiation-induced intestinal injury in tumor bearing mice /TG. Son, EJ Gong, MJ Bae, [et al.] // BMC Complement. Altern. Med. – 2013. Vol.13. P.103. 10.1186/1472-6882-13-103
6. Jang. «Pravastatin Attenuates Acute Radiation-Induced Enteropathy and Improves Epithelial Cell Function» / Jang, Hyosun [et al.] // Frontiers in pharmacology. – 2015. - Vol. 9. doi:10.3389/fphar.2018.01215
7. Chang, PY. MSC-derived cytokines repair radiation-induced intra-villi microvascular injury // PY. Chang, BY. Zhang, S. Cui, [et al.] // Oncotarget. – 2017. Vol.8. P.87821-87836. Published 2017 Sep 23. doi:10.18632/oncotarget.21236
8. Durmush, D. Small bowel strictures / D. Durmush, AJ. Kaffes // Curr Opin Gastroenterol. – 2019. – Vol. 35, №3. – P.235-242. doi: 10.1097/MOG.0000000000000531. PMID: 30865041
9. Mariangela, A. Noninvasive Multimodal Methods to Differentiate Inflamed vs Fibrotic Strictures in Patients With Crohn's Disease / A. Mariangela F. Gionata, B. Cristiana // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2019. –P. 1-19.
10. Rieder, F. Intestinal fibrosis and liver fibrosis: consequences of chronic inflammation or independent pathophysiology? / F. Rieder, D.Bettenworth, J. Imai [et al.]// Inflamm Intest Dis. – 2016. Vol.1. – P.41–49.
11. Johannes, M. Surgical therapy of radiation-induced small-bowel lesions. Report of 34 cases with a high share of patients with combined chemotherapy/ M. Johannes, S.Otto, K.Walter // Arch Surg. – 1987. Vol.122. – P.923-926.

REFERENCES

1. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Ten Haken RK., [et al.] Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 2010;76:101–107. 10.1016/j.ijrobp.2009.05.071

2. Kavanah MT, Feldman MI, Devereux DF, [et al.] New surgical approach to minimize radiation-associated small-bowel injury in patients with pelvic malignancies requiring surgery and high dose irradiation. *Cancer* 1985; 56:1300-1304.
3. Andreyev HJ, Muls AC, Norton C, Ralph C, Watson L, Shaw C, [et al.] Guidance: The practical management of the gastrointestinal symptoms of pelvic radiation disease. *Frontline Gastroenterol* 2015;6:53-72.
4. Durmush D, Kaffes AJ. Small bowel strictures. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019 May;35(3):235-242. doi: 10.1097/MOG.0000000000000531. PMID: 30865041.
5. Son TG, Gong EJ, Bae MJ, Kim SD, Heo K, Moon C, [et al.] Protective effect of genistein on radiation-induced intestinal injury in tumor bearing mice. *BMC Complement. Altern. Med* 2013; 13:103. 10.1186/1472-6882-13-103
6. Jang, Hyosun et al. «Pravastatin Attenuates Acute Radiation-Induced Enteropathy and Improves Epithelial Cell Function.» *Frontiers in pharmacology* 2015; vol. 9. 30 Oct. 2018, doi:10.3389/fphar.2018.01215
7. Chang PY, Zhang BY, Cui S, [et al.] MSC-derived cytokines repair radiation-induced intra-villi microvascular injury. *Oncotarget.* 2017;8(50):87821-87836. Published 2017 Sep 23. doi:10.18632/oncotarget.21236
8. Durmush D, Kaffes AJ. Small bowel strictures. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019; May;35(3):235-242. doi: 10.1097/MOG.0000000000000531. PMID: 30865041
9. Mariangela A, Gionata F, Cristiana B. Noninvasive Multimodal Methods to Differentiate Inflamed vs Fibrotic Strictures in Patients With Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019; 1-19.
10. Rieder F, Bettenworth D, Imai J, et al. Intestinal fibrosis and liver fibrosis: consequences of chronic inflammation or independent pathophysiology? *Inflamm Intest Dis* 2016;1:41-49.
11. Johannes M; Otto S, Walter K. Surgical therapy of radiation-induced small-bowel lesions. Report of 34 cases with a high share of patients with combined chemotherapy. *Arch Surg* 1987; 122: 923-926.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.248-053.2:575
© Коллектив авторов, 2021

Р.М. Файзуллина, В.В. Викторов, Р.Р. Гафурова,
З.А. Шангареева, К.В. Данилко, А.В. Санникова
**ГЕНЕТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ
FCER1- И FCER2-РЕЦЕПТОРОВ ИММУНОГЛОБУЛИНА E**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Учеными активно ведутся исследования по поиску генов, которые обуславливают предрасположенность к бронхиальной астме, а также влияют на патогенез и течение заболевания. Не исключено, что их выявление и изучение в последующем позволит прогнозировать ожидаемый ответ на проводимую противовоспалительную терапию, а также на течение патологии.

Цель: провести аналитический обзор данных отечественной и зарубежной литературы по исследованию генетических аспектов течения бронхиальной астмы; изучить частоту распределения аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов высокоаффинного рецептора к IgE - FcεRI и низкоаффинного рецептора к IgE - FcεRII (CD23) с определением их влияния на эффективность противовоспалительной терапии и течение бронхиальной астмы у детей.

Материал и методы: анализ зарубежной и отечественной литературы.

Результаты и выводы. Проведенный анализ литературных данных по изучению генетических аспектов бронхиальной астмы у детей выявил, что большая часть исследований в данной области была проведена за рубежом, к сожалению, в отечественной литературе представлено мало информации, что требует дальнейшего изучения столь перспективного и актуального направления медицины.

Ключевые слова: бронхиальная астма, генетика, полиморфизм генов Fc-рецепторов иммуноглобулина E, FcεRI, FcεRII (CD23), обзор литературы.

R.M. Fayzullina, V.V. Viktorov, R.R. Gafurova,
Z.A. Shangareeva, K.V. Danilko, A.V. Sannikova
**GENETICS OF BRONCHIAL ASTHMA: POLYMORPHISM
OF THE FCER1 AND FCER2 GENES-IMMUNOGLOBULIN E RECEPTORS**

Scientists are actively conducting research to find candidate genes that cause the predisposition to bronchial asthma, as well as affect the pathogenesis and course of the disease. It is possible that their identification and subsequent study will allow predicting the expected response to anti-inflammatory therapy, as well as the course of pathology.

Objective: to conduct analytical review of the data of domestic and foreign literature devoted to the study of genetic aspects of bronchial asthma; to study the frequency of distribution of alleles and genotypes of polymorphic markers of genes of the high-affinity receptor for IgE - FcεRI and discouraging receptor to IgE - FcεRII (CD23), determining their impact on the effectiveness of anti-inflammatory therapy and the course of bronchial asthma in children.

Material and methods: analysis of foreign and domestic literature.

Results and conclusions. The analysis of the review of the literature data on the study of genetic aspects of bronchial asthma in children, allowed us to reveal that most of the research in this area was conducted abroad, unfortunately, there is little information in the domestic literature, which requires further study of such a promising and relevant area of medicine.

Key words: bronchial asthma, genetics, immunoglobulin e Fc receptor gene polymorphism, FcεRI, FcεRII (CD23), literature review.

В 60-е годы XX века в ходе проведенных исследований независимыми друг от друга группами ученых-иммунологов из США (К. Ishizaka и Т. Ishizaka) и Швеции (SGO Johansson и Hans Bennish) было установлено наличие ранее не изученных специфических антител у пациентов с сенной лихорадкой (поллинозом), возникающей при контакте с пылью амброзии, механизм которой связан с формированием аллергической реакции немедленного типа. Так, впервые учеными был выявлен новый класс иммуноглобулинов, впоследствии названный иммуноглобулинами класса E (IgE). Данное открытие легло в основу иммунологической трактовки атопии, был подтвержден тот факт, что течение аллергических заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы (БА), основано на IgE-опосредованном воспалении.

Приблизительно в этот же период времени была доказана теория мультифакториального наследования («complex genetic disorders») атопических заболеваний [1], согласно которой в основе этиологии и патогенеза данной группы патологий лежит взаимодействие факторов внешней среды с генами предрасположенности к атопии. Как показал проведенный анализ зарубежной и отечественной литературы на сегодняшний день отсутствует конкретный и единственный «ген-астмы». Учеными активно ведутся исследования по выявлению генов-кандидатов, которые обуславливают предрасположенность к бронхиальной астме, а также влияют на патогенез и течение заболевания с возможным последующим прогнозированием ответа на проводимую противовоспалительную терапию. Учи-

тывая поиск новых подходов к диагностике данной патологии, не исключено, что в перспективе прогнозирование течения и исхода астмы будет основываться на комплексной оценке таких критериев, как персональные особенности пациента, факторы окружающей среды и комплекс генов, влияющих на формирование, персистенцию, ремиссию и прогрессирование БА [2,3].

В статье представлен обзор зарубежной и отечественной литературы, связанной с изучением актуальной и перспективной на сегодняшний день темы генетических аспектов течения и прогнозирования бронхиальной астмы. Представлены результаты проведенного анализа определения частоты распределения аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов к рецепторам IgE – высокоаффинного рецептора к IgE - FcεRI и низкоаффинного рецептора к IgE - FcεRII (CD23) с определением их влияния на эффективность противовоспалительной терапии и течение бронхиальной астмы у детей.

По определению Глобальной инициативы по лечению и профилактике бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma (GINA), 2020): «Бронхиальная астма – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей» [4].

Согласно результатам проводимых эпидемиологических исследований на сегодняшний день БА является наиболее распространенным хроническим заболеванием, во всем мире около 358 млн. пациентов страдают данной патологией [4], а её распространенность в Российской Федерации составляет 6,9% среди взрослых и около 10% среди детского населения и подростков. Эти данные характеризуют БА как глобальную медико-социальную проблему и предполагают ее дальнейшее комплексное изучение на клеточном и молекулярно-генетическом уровне с учетом влияния средовых факторов [4,5,6].

По данным современной литературы БА является одной из наиболее тяжело протекающей и часто встречаемой патологией в группе мультифакториальных заболеваний [7].

Изучением роли наследственных факторов, ответственных за формирование БА у детей, активно занимались как зарубежные, так и отечественные ученые, а XX век можно назвать периодом величайших открытий в об-

ласти аллергологии и иммунологии. Так, в 1906 году венский педиатр Clemens von Pirquet впервые ввел термин «аллергия», обозначив его как «иное действие» (от греч. «allos» – иной и «ergon» – действую) и рассматривал данное состояние как измененный ответ организма на воздействие различных веществ, с которыми он ранее не контактировал. В 1913 году ученые Paul Portier и Charles Robert Richet провели исследования и выявили, что при повторном контакте иммунной системы с аллергенами возникает тяжелая, острая аллергическая реакция, которой они дали определение «анафилаксия» (от греч. «ana» – противоположное, «phylaxis» – защита). В 1916 году американские ученые R.A. Cooke и Vander провели эпидемиологическое исследование, в котором участвовал 621 пациент с клиническими признаками атопии (основная группа). Контрольную группу составили 76 человек без каких-либо клинических проявлений атопии. В ходе проведенного исследования было выявлено, что у 48,4% пациентов основной группы и у 14,5% контрольной группы была выявлена отягощенность по аллергопатологии со стороны родственников. Основываясь на данных, полученных в 1922 году, американские аллергологи A.F. Cossa и R.A. Cooke впервые предложили термин «атопия» («странная болезнь») для обозначения наследственных (семейных) случаев аллергических заболеваний и продемонстрировать связь с наследственной гиперпродукцией IgE.

Один из корифеев российской пульмонологической школы XX века академик РАН А.Г. Чучалин представил данные, подтверждающие роль наследственного фактора в формировании БА у детей. Согласно его данным наличие атопии у одного из родителей повышает риск развития БА у ребенка до 20-30%, а при наличии данной патологии у обоих родителей – до 50-75%. Таким образом, риск формирования аллергологической патологии у ребенка у родителей с атопией в 2-3 раза выше, чем при её отсутствии [8].

В своих работах профессор И.И. Балаболкин продемонстрировал роль генетических факторов в развитии бронхиальной гиперреактивности, а также их влияние на формирование и синтез общего и специфического Ig E. Выявленная склонность к гиперреактивности общего IgE в сыворотке крови у пробандов с атопией и их родственников свидетельствует о генетической детерминированности IgE-ответа. Наследование гиперпродукции общего IgE находится под полигенным контролем, маркеры IgE-ответа расположены на хромосомах 11q13 и 5q31-33

[9,10]. Генетические исследования наследственных мультифакториальных заболеваний, в том числе и БА, проводятся с учетом анализа определенного количества генов-кандидатов и маркеров, участвующих в формировании и контроле за патогенетическими звеньями заболевания, выбор которых проводится с учетом доказанной и/или предполагаемой роли в формировании патологии [11-13].

Оценка генетических звеньев патогенеза БА базируется на проведении сравнительного анализа исследуемых генов-кандидатов в популяции с выявляемой патологией и здоровых неродственных лиц между собой с целью выявления и сопоставления встречаемых частот аллелей и генотипов изучаемых генов с использованием дизайна исследования «случай – контроль». Каким бы образом ни был обнаружен ген, предрасполагающий к заболеванию, его причинная роль может быть уста-

новлена только дальнейшими функциональными исследованиями как самого гена, так и его вариантов. Наиболее актуальными в изучении генетических аспектов БА являются: выявление ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов, ответственных за формирование патологии [14] и контроль иммунного распознавания и иммунорегуляции, участвующих в кодировке медиаторов воспаления, белков и процессов, связанных с ремоделированием дыхательных путей и гиперреактивностью бронхов. Установлено, что отсутствует конкретный и единственный «ген- астмы» [15]. По последним данным литературы имеется более 500 000 генетических вариантов для определения ассоциации с астмой [16]. В таблице 1 показано, что множество генов участвуют в формировании БА; они могут быть сгруппированы в соответствие с функциональными категориями [17].

Таблица 1

Функциональные категории генов, связанных с бронхиальной астмой	
Функция генов	Категория генов
Th2- обусловленный ответ	GATA3, IL-4, STAT6, IL-13, TBX21, IL-4RA, IL-12B, FCER1, FCER2 (CD23)
Воспаление	IL-18, IL-18R1, TNF α , ALOX-5
Врожденные иммунные рецепторы к микроорганизмам	CD14, TLR-4, TLR-10, TLR-2, TLR-6, NOD1/CARD4, класс генов HLAII
Ремоделирование бронхов	ADAM33, DPP10GPPRA, COL6A5
Бронхоконстрикция	CHRNA3/5, NOS1, PDE4D
Дисфункция эпителиального барьера	FLG (Филаггрин), CC16, DEFB1, Хемокины CCL-5,11,24,26

Fc-рецепторы (FcR) иммуноглобулинов представляют собой семейство рецепторов, расположенных на мембранах клеток иммунной системы (естественных киллеров, макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток), основная функция которой заключается в последующем распознавании и связывании Fc-фрагмента иммуноглобулинов, нахождение которых может быть как в свободном состоянии, так и в составе иммунного комплекса.

Выделяют 3 разновидности Fc- рецепторов (FcR) на основании способности связывания тяжёлых цепей иммуноглобулинов: Fc γ R, имеющие сродство к Fc- части IgG; Fc ϵ R – к Fc- части IgE; Fc α R - к Fc- части IgA и 3 типа Fc-рецептора (FcR) по аффинности связывания с лигандой – I, II и III. FcRI способны связывать свободные молекулы антител (характерно особенно для IgE), FcR II и FcRIII – только иммунокомплексы «антиген – антитело». Таким образом, ключевым фактором в формировании аллергических заболеваний является IgE- опосредованное воспаление.

IgE способен взаимодействовать с мембранными рецепторами Fc-фрагмента высокоаффинным Fc ϵ RI и низкоаффинным Fc ϵ RII (CD23) [18].

Fc ϵ RI -ген высокоаффинного рецептора IgE

Высокоаффинный рецептор IgE Fc ϵ RI представляет собой тетрамерный рецепторный комплекс, который связывает Fc часть тяжелой цепи ϵ IgE [19], играет центральную роль в индукции аллергических реакций, состоит из нескольких субъединиц – альфа-субъединицы, бета-субъединицы и двух гамма-субъединиц, соединенных двумя дисульфидными мостиками на тучных клетках и базофилах.

Среди трех субъединиц (α -, β -и γ -цепи), образующих Fc ϵ RI, α -цепь является специфическим компонентом Fc ϵ RI, который образует прочную связь с IgE [20]. Альфа- субъединица FcR (FcR α) выполняет роль стыковочного узла с молекулой иммуноглобулина, основная часть которой расположена вне клетки. Бета-субъединица FcR (FcR β) четырежды проходит через цитоплазматическую мембрану клетки и в результате образует на поверхности 2 дуги полипептидной цепи, которая выполняет роль стабилизатора пространственной структуры альфа-субъединицы. Гамма-субъединица (FcR γ) состоит из 5 аминокислот, трансмембранный участок FcR γ состоит из 21 аминокислот.

кислоты, а цитоплазматический – из 46 аминокислот [21].

Изучением полиморфизма гена высокоаффинного рецептора IgE при БА занимаются как зарубежные, так и отечественные ученые. В своих исследованиях бельгийские ученые David Dombrowicz et al. установили, что у пациентов с IgE- зависимой бронхиальной астмой отмечается наличие сенсibilизации к аллергенам с характерным увеличением содержания базофилов и тучных клеток, а также значительным повышением количества высокоаффинных рецепторы для IgE (FcεRI) на своей поверхности с фиксацией антител класса IgE. В результате взаимодействия антител с этиологически значимыми аллергенами происходит сенсibilизация тучных клеток и базофилов с последующим выбросом медиаторов воспаления и как итог формирование клинических проявлений заболевания через несколько (в среднем 10-15) минут. Отсутствие на клетках высокоаффинного рецептора IgE предотвращает возникновение сенсibilизации или системной анафилаксии [22].

Позже Kui Young Park et al. [23] попытались выявить значимые различия в распределении частот и аллелей полиморфных локусов Гена FcεR1 у корейских пациентов с бронхиальной астмой: FcεR1A-95T/C (rs2251746), FcεR1A-344 C>T (rs2427827). Было проведено исследование «случай-контроль». В основную группу вошли 175 пациентов с БА и 56 здоровых пациентов – в контрольную группу. При проведении данного исследования значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена FcεRI не выявлено, но было отмечено, что маркерами риска развития БА (повышение уровня общего IgE в сыворотке крови) является генотип FcεR1A 66T>C локуса (rs2251746) [23]. В работе Eun Soo Kim et al. [24] выявлены значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных локусов гена FcεR1B-109T/C и E237G между пациентами с БА и пациентами (P <0,05) с риском развития атопии и повышения уровня IgE в сыворотке крови [24].

Японский ученый Y. Niwa [25] показал проявления атопии у больных БА в зависимо-

сти от полиморфизма гена (FCER1A) генотипов локусов - 66T>C (rs2251746) и -315C>T (rs2427827). Пациенты с генотипом-315CT/TT, как правило, имели более высокие уровни общего IgE в сыворотке крови, в то время как доли генотипа-315CT/TT или аллеля-315T был значительно выше у пациентов с сильно повышенными концентрациями общего IgE в сыворотке крови [25].

В публикации D.P. Potaczek [26] с соавторами представлены данные проведенного общегеномного ассоциативного исследования (GWAS), основанного на изучении полиморфных локусов гена FcεR1A у 1303 пациентов с бронхиальной астмой, количество детей составило 651 человек. В ходе проведенной работы была выявлена ассоциация повышенного содержания сывороточного IgE с полиморфными вариантами гена высокоаффинного рецептора иммуноглобулина rs2511211, rs2427827 и rs2251746 локусов у детей с бронхиальной астмой (p=0,003) [26].

En-Chih Liao et al. [27] провели исследование, которое было направлено на изучение ассоциации гена FcεR1A у пациентов с атопической формой БА. В исследование было включено 117 пациентов. В группу с БА было включено 67 пациентов, в контрольную группу – 50 здоровых пациентов. Проанализирована ассоциация генотипа полиморфизма промоторной области гена FcεR1A локусов rs 2251746 и rs2427827 с их влиянием как на регуляцию выработки IgE в сыворотке крови, так и на течение бронхиальной астмы. Авторами была выявлена ассоциация с генотипом FcεR1A аллели CT и FcεR1A аллели TT полиморфного локуса rs2427827, а также генотипа FcεR1A аллели TC полиморфного локуса rs 2251746 с течением БА [27].

FcεRII- ген низкоаффинного рецептора IgE

Низкоаффинный рецептор иммуноглобулина E, также называемый CD23, играет роль в процессе регуляции биосинтеза IgE, а также в росте важнейших субпопуляций клеток и их предшественников. В табл. 2 представлены основные функции рецептора иммуноглобулина E (FcεRII).

Таблица 2

Функции низкоаффинного рецептора иммуноглобулина E (FcεRII)	
Функция	Клетки
Связывание IgE	Все
Взаимодействие с CD21	
Высвобождение IL1, TNF-альфа, Синтез супероксидов	Моноциты
Фагоцитоз частиц покрытых IgE	
IgE-зависимая презентация антигена	Моноциты и В-клетки
IgE-зависимая цитотоксичность	Моноциты, тромбоциты, эозинофилы
Супрессия продукции IgE	В-клетки
Ингибирование активации и дифференцировки	

В исследовании Rogers A.J. et al. [28] были представлены данные фено- и генотипических особенностей течения БА у детей, использующих ингаляционные глюкокортикостероиды (ИКС) в качестве препаратов базисной терапии. Данное исследование было проведено в рамках программы терапии БА у детей (СAMP) и основано на изучении полиморфизма генов FcεRII и CRHR1 у 311 пациента в возрасте от 5 до 12 лет. В ходе работы было выявлено, что длительное использование ИКС в терапии БА. Эффективность базисных ИКС оценивалась по изменениям функциональных особенностей легких у детей и количеству эпизодов обострения заболевания ассоциированного с генотипом T2206C локуса rs28364072 гена FcεRII. Авторами была показана роль полиморфизма гена FcεRII в патофизиологии течения БА, а также в регуляции IgE, высокий уровень которого влияет на исход течения заболевания (необходимость в использовании неотложной терапии и госпитализации) [28].

В научном труде E.S.Koster et al. представлены данные проведенных масштабных исследований, участие в которых приняли 386 и 939 пациентов с проявлениями атопии [29]. Авторами было установлено, что С-аллель гена низкоаффинного рецептора иммуноглобулина E (FcεRII) ассоциирован с такими значимыми клиническими параметрами, как потребность в медицинской помощи / госпита-

лизации (OR 1,91; 95% ДИ 1,08-3,40) и отсутствием контроля над симптомами заболевания (OR 2,64; 95% ДИ 1,00-6,98) в популяции пациентов, которые регулярно получали в качестве базисной терапии ингаляционные формы глюкокортикостероидов.

В работе Maitlandvander Zee A. H. et al. также выявлена ассоциация между вариантом генотипа T2206C гене FCER2 и повышенным риском связанных с астмой посещений больницы / госпитализацией (ОШ = 1,91). Ген FCER2 может иметь значение в предсказании эффективности ответа на ингаляционные глюкокортикостероиды [30].

Заключение

Изучение генетических основ БА как наиболее распространенного хронического заболевания в группе мультифакториальных патологий является актуальной задачей. При проведении аналитического обзора литературных данных выявлено, что большая часть исследований была проведена за рубежом (США, Япония, Великобритания), тогда как в отечественной литературе представлено мало информации по выбранной тематике, что требует дальнейшего проведения исследований с целью изучения столь перспективного и важного направления в медицине.

Работа представлена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок, выполняемых в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Сведения об авторах статьи:

Файзуллина Резеда Мансафовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fayzullina@yandex.ru.

Викторов Виталий Васильевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО, проректор по региональному развитию здравоохранения, директор ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0001-5260-2319.

Гафурова Рита Ринатовна – ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru.

Шангареева Зилия Асгатовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shangareeva2001@mail.ru.

Данилко Ксения Владимировна – старший научный сотрудник ЦНИЛ, руководитель лаборатории клеточных культур, к.б.н., доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kse-danilko@yandex.ru.

Санникова Анна Владимировна – к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роль полиморфных вариантов генов NO-синтазы и аргиназы при бронхиальной астме у детей/ Б.Ц. Батожаголов [и др.] // Медицинская генетика. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 40-48.
2. Koppelman, G. Genetic testing for asthma / G. Koppelman, G. Meerman, D. Postma // European Respiratory Journal. – 2008. – Vol. 32. – P. 775-782.
3. Postma, D. Genetics of asthma: where are we and where do we go? / D. Postma, G. Koppelman // The Proceedings of the American Thoracic Society. - 2009. – Vol. 6. – P. 283-287.
4. GINA 2020. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: <https://ginasthma.org>
5. Бронхиальная астма: клинические рекомендации. Российское респираторное общество. – М., 2019. – С. 97.
6. Бронхиальная астма у детей: клинические рекомендации. Союз педиатров России. Российское респираторное общество и клинических иммунологов. – М., 2017. – С. 72.
7. Chuchalin, A.G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltaev, N. Antonov // International Journal of COPD. – 2014. - № 9. - P. 963–974

8. Ненатович, И.А. Эпигенетика бронхиальной астмы: обзор литературы / И.А. Ненатович // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 16, №2. – С. 7-14.
9. Балаболкин, И.И. Генетика atopических болезней у детей / И.И. Балаболкин, Е.С. Тюменцева // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – №4. – С. 15-23.
10. Роль генетического анализа в мониторинге atopической бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 64, № 4. – С.200.
11. Sahi, P.K., Gunta, N. Pharmacogenetics of Asthma/ P.K. Sahi, N. Gunta // Indian J Pediatr. 2015. – Vol.82. – P.773-774.
12. Weiss, S.T. Asthma genetics and genomics / S.T. Weiss, B.A. Raby, A. Rogers // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 279-282.
13. Пономарева, М. С. Генетика бронхиальной астмы: полиморфизм гена ADRB2 / М. С. Пономарева, Е.Г. Фурман // Здоровье семьи – 21 век. – 2013. – № 4. – С. 141-151.
14. Семейный полиморфизм гена ADRB2 при бронхиальной астме в детском возрасте/ Е.Г. Фурман [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32, № 5. – С.30-36.
15. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему / Н.М.Ненашева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 44 с.
16. Portelli, M. Genome-Wide Association Studies in Asthma / M. Portelli, I. Sayers. // Expert Rev Resp Med. – 2012. – Vol. 6, №2. – P. 223-236.
17. March, M.E. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma / M.E. March, P.M. Sleiman, H. Hakonarson // Int. J.Gen. Med. – 2013. - Vol. 6. - P. 253-265.
18. Zhang, M. Decoding IgE Fc Receptors / M. Zhang, R. F. Murphy, D. K. Agrawal // Immunol. Res. - 2007. - Vol. 37, № 1. - P. 1–16.
19. Kumar, V. Robbins Basic Pathology/ V. Kumar; A. Abbas, J.A. Abul. 9 th ed. - Saunders; 2012.
20. Гушин, И.С. IgE-опосредованная гиперчувствительность как ответ на нарушение барьерной функции тканей / И.С. Гушин // Иммунология. – 2015. – №1. – С. 45-52.
21. Update on Eosinophil Interaction with Mast Cells: The Allergic Effector Unit/ R.S. Gangwar [et al.] // Methods Mol Biol. – 2021, № 1. – P. 221-242.
22. Десенсибилизирующая эффективность синтетического гексапептида 134-172 FCER1 α и пероральной аллерговакцины АВ-1П у мышей экспериментальной моделью atopической бронхиальной астмы/ В.В. Янченко [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 3. – С.73-86.
23. Fc ϵ R1 Gene Promoter Polymorphisms and Total IgE Levels in Susceptibility to Atopic Dermatitis in Korea / K.Y. Park [et al.] // J Korean Med Sci. – 2011.- Vol.26. - P. 870-874.
24. Involvement of Fc ϵ R1 β gene polymorphisms in susceptibility to atopy in Korean children with asthma/ E.S. Kim [et al.] // Eur J Pediatr. – 2009. - Vol. 168. - P. 1483-1490.
25. Fc ϵ psilonR1 α gene (FCER1A) promoter polymorphisms and total serum IgE levels in Japanese atopical dermatitis patients / Y. Niwa [et al.] // Int J Immunogenet. – 2010. - Vol. 37. – P. 139-141.
26. Ernst Rietschel Different FCER1A polymorphisms influence IgE levels in asthmatics and non-asthmatics / D. P. Potaczek [et al.] // Pediatric Allergy and Immunology. – 2013. – Vol. 24. – P. 441-449.
27. An Exploratory Pilot Study of Genetic Marker for IgE-Mediated Allergic Diseases with Expressions of Fc ϵ R1 α and C ϵ . / E.C. Liao [et al.] // Int. J. Mol. Sci. -2015. - Vol. 16. – P. 9504-9519.
28. Predictors of poor response during asthma therapy differ with definition of outcome / A.J. Rogers [et al.] // Pharmacogenomics. – 2019. – Vol.10. – P. 1231–1242.
29. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children / E.S. Koster [et al.] // Allergy. -2011. - Vol. 66, №12. – P. 1546–1552.
30. Maitland van der Zee, A. H. Variation at GLCC11 and FCER2: One Step Closer to Personalized Asthma Treatment/ A. H. Maitland van der Zee, A. M. Raaijmakers Jan // Pharmacogenomics. - 2012. - Vol. 13, № 3. - P. 243–245.

REFERENCES

1. Batjargal BC [et al.] The role of polymorphic variants of NO-synthase and arginase genes in bronchial asthma in children. Medical genetics. 2017; 16 (2): 40-48. (In Russ.)
2. Koppelman G, Meerman G, Postma D. Genetic testing for asthma. European Respiratory Journal. 2008; 32: 775-782.
3. Postma D, Koppelman G. Genetics of asthma: where are we and where do we go? The Proceedings of the American Thoracic Society. 2009; 6: 283-287.
4. GINA 2020. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: <https://ginasthma.org>.
5. Clinical recommendations. Russian Respiratory Society. Bronchial asthma. M., 2019: 97. (In Russ.)
6. Clinical recommendations. Union of Pediatricians of Russia. Russian Respiratory Society of Allergologists and Clinical Immunologists. Bronchial asthma in children. M., 2017: 72. (In Russ.)
7. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. International Journal of COPD. 2014; 9:963–74.
8. Nenatovich IA. Epigenetics of bronchial asthma: literature review. Bulletin of the Vitebsk State Medical University. 2017; 16 (2): 7-14. (In Russ.)
9. Balabolkin II, Tyumentseva ES. Genetics of atopical diseases in children. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2010; 4:15-23. (In Russ.)
10. Balabolkin II [et al.] The role of genetic analysis in monitoring atopical bronchial asthma in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2017; 64(4). – 200. (In Russ.)
11. Sahi PK., Gunta N. Pharmacogenetics of Asthma. Indian J Pediatr. 2015; 82: 773-774.
12. Weiss ST, Raby BA, Rogers A. Asthma genetics and genomics. Curr Opin Genet Dev. 2009; 19(3):279-282.
13. Ponomareva MS., Furman EG. Genetics of bronchial asthma: polymorphism of the ADRB2 gene. Family health-21 century. 2013; 4: 141-151. (In Russ.)
14. Furman EG [et al.] Family polymorphism of the ADRB2 gene in bronchial asthma in childhood. Perm Medical Journal. 2015; 32 (5): 30-36. (In Russ.)
15. Nenasheva NM. Bronchial asthma. Modern view of the problem. Moscow: GEOTAR-Media. 2018: 44. (In Russ.)
16. Portelli M, Sayers I. Genetic Basis for Personalized Medicine in Asthma. Expert Rev Resp Med. 2012; 6(2):223-236.
17. March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma. Int J Gen Med. 2013; 6: 253–65.
18. Zhang M, Murphy RF, Agrawal DK. Decoding IgE Fc Receptors. Immunologic Research. 2007; 37 (1): 1–16.
19. Kumar V, Abbas A, Abul JA. Robbins Basic Pathology. 9 th ed. Saunders; 2012.
20. Gushchin IS. IgE-mediated hypersensitivity as a response to a violation of the barrier function of tissues. Immunology. 2015: 45-52.
21. Gangwar. RS [et al.] Update on Eosinophil Interaction with Mast Cells: The Allergic Effector Unit. Methods Mol Biol. 2021; 1: 221-242.
22. Yanchenko. VV [et al.] Desensitizing efficacy of synthetic hexapeptide P134-172 FCER1A α and oral allergovaccine AB-1P in mice with an experimental model of allergic bronchial asthma. Immunopathology, allergology, infectology. 2011; 3: 73-86.
23. Park KY, Park MK, Kim EJ, Lee SJ, Seo SJ. Fc ϵ R1 Gene Promoter Polymorphisms and Total IgE Levels in Susceptibility to Atopic Dermatitis in Korea. J Korean Med Sci. 2011; 26: 870-874.

24. Kim ES, Kim SH, Kim KW, Park HS, Shin ES, Lee JE, [et al.] Involvement of FcεR1β gene polymorphisms in susceptibility to atopy in Korean children with asthma. *Eur J Pediatr.* 2009; 168: 1483-1490.
25. Niwa Y, Potaczek DP, Kanada S, Takagi A, Shimokawa N, Ito T, [et al.] FcεpsilonR1alpha gene (FCER1A) promoter polymorphisms and total serum IgE levels in Japanese atopic dermatitis patients. *Int J Immunogenet* 2010; 37: 139-41.
26. Potaczek DP, Michel S, Sharma V, Zeilinger S, Vogelberg C, von Berg A, [et al.] Ernst Rietschel Different FCER1A polymorphisms influence IgE levels in asthmatics and non-asthmatics. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2013; 24: 441-449.
27. En-Chih Liao, Ching-Yun Chang, Chia-Wei Hsieh, Sheng-Jie Yu, Sui-Chu Yin, Jaw-Ji Tsai. An Exploratory Pilot Study of Genetic Marker for IgE-Mediated Allergic Diseases with Expressions of FcεR1α and Cε. *International Journal of Molecular Sciences.* 2015; 16, 9504-9519.
28. Rogers AJ, Tantisira KG, Fuhlbrigge AL. Predictors of poor response during asthma therapy differ with definition of outcome. *Pharmacogenomics.* 2019; 10: 1231-1242.
29. Koster ES, Maitland-van der Zee AH, Tavendale R, Muk- hopadhyay S, Vijverberg SJ, Raaijmakers JA, [et al.] FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children. *Allergy.* 2011; 66 (12): 1546-1552.
30. Maitland van der Zee AH, Raaijmakers Jan AM. Variation at GLCC11 and FCER2: One Step Closer to Personalized Asthma Treatment. *Pharmacogenomics.* 2012; 13 (3): 243-245.

УДК 615.828:[616.721+616-003]

© И.Х. Яруллина, Г.А. Садыкова, 2021

И.Х. Яруллина, Г.А. Садыкова

ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ БОЛЯХ В ПОЗВОНОЧНИКЕ

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

Боли в пояснице и шее неспецифического характера являются основной причиной временной нетрудоспособности и инвалидности, которая в настоящее время приобрела характер неинфекционной эпидемии. Эффективность лечения мышечно-скелетных болей (МСБ) во многом зависит от качества и своевременной диагностики. Рентгенографии и нейровизуализации отводится ведущая роль в аппаратной дифференциальной диагностике, позволяющей в большинстве случаев установить причину болевого синдрома, определить степень дистрофических и биомеханических изменений позвоночника, величину экзтрузий, врожденные аномалии, а также наличие остеопороза. Ультразвуковая спондилография является информативным методом исследования, основным преимуществом которого является возможность провести диагностику не только суставно-связочного аппарата, но и мышечной системы, а также избежать рентгеновского облучения. Медицинское тепловидение позволяет выявить локальные изменения микроциркуляции, указывающие на воспалительный или дистрофический процессы в позвоночнике.

Целью данного исследования является представление аппаратных методов исследования позвоночника, которые позволяют выявить прогностические и дифференциально-диагностические критерии МСБ, что во многом определяет не только раннее выявление заболевания, но и эффективность восстановительного лечения и профилактики.

Ключевые слова: лучевые методы диагностики, ультразвуковая спондилография, медицинское тепловидение, мышечно-скелетные боли.

I.Kh. Yarullina, G.A. Sadykova

RADIOLOGICAL RESEARCH METHODS FOR MUSCULOSKELETAL PAIN

Pain in the lower back and neck of a non-specific nature is the leading cause of temporary incapacity to work and disability, which has now acquired the character of a non-infectious epidemic. The effectiveness of treatment of musculoskeletal pain (MS) is largely determined by high-quality and timely diagnosis. Radiography and neuroimaging play a leading role in hardware differential diagnosis, which allows, in most cases, to determine the cause of pain, to determine the degree of dystrophic and biomechanical changes in the spine, the amount of extrusion, congenital anomalies, as well as the presence of osteoporosis. Ultrasound spondylography is also referred to as informative research methods, the main advantage of which is the ability to diagnose not only the joint and ligamentous apparatus, but also the muscular system, as well as to avoid X-ray radiation. Medical infrared imaging helps to reveal local microcirculation disorders, indicating an inflammatory or dystrophic process in the spine.

The purpose of this study is to present hardware methods of spinal examination that allow us to identify prognostic and differential diagnostic criteria for MS, which largely determines not only the early detection of the disease, but also the effectiveness of restorative treatment and prevention.

Key words: radiological research methods, ultrasound spondylography, medical infrared imaging, musculoskeletal pain.

Болевой синдром в пояснице и шее неспецифического характера является ведущей причиной временной нетрудоспособности и инвалидности населения во многих странах мира [1-3].

Эффективность лечения мышечно-скелетных болей (МСБ) во многом зависит от проведения качественной своевременной диагностики. Рентгенографии и нейровизуализации отводится ведущая роль в аппаратной дифференциальной диагностике, позволяющей в большинстве случаев установить причину болевого синдрома, определить степень

дистрофических и биомеханических изменений позвоночника, величину экзтрузий, врожденные аномалии, а также наличие остеопороза [4-6].

Рентгенография позвоночника в переднезадней, боковой и косых проекциях является неотъемлемой частью комплексного обследования пациента при МСБ. При нахождении больного в положении стоя можно оценить адаптационные возможности системы позвоночно-двигательных сегментов в условиях воздействия фактора гравитации. Для четкой визуализации краниоцервикального и атлан-

тоаксиального сочленений рекомендуется выполнять съемку пациента с открытым ртом [7-9]. Степень рентгенографических изменений при остеохондрозе позвоночника от I до IV стадии оценивают по Зекеру с указанием уровня рентгенологических изменений, указывают наличие вертебральных деформаций, уплощений диска, а также присутствие передних и задних экзостозов.

Многие авторы отмечают диссоциацию между клинической картиной заболевания и степенью рентгенологических изменений позвоночника. Ранняя диагностика поражений суставно-связочного аппарата и межпозвоночного диска возможна при проведении функциональной рентгенографии, выполненной при максимальном сгибании и разгибании позвоночника, что позволяет выявить биомеханические нарушения – гипомобильность и нестабильность [10-12].

Такие лучевые методы, как миелография, эпидурография, дискография, пневмомиелография, используются реже из-за возможных осложнений. Радиографические и ангиографические методы обследования используются для выявления сосудистых нарушений при шейных болевых синдромах [13,14].

В последние десятилетия диагностические возможности при МСБ существенно расширились за счет нейровизуализации, к которой относят компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию [15,16].

На компьютерной томограмме (КТ) определяют тело позвонка, его ножки и дугу, образующие полное кольцо. Кроме того, отчетливо видны отростки, желтые связки, спинной мозг и корешки, а также наличие экструзия диска. Однако в связи с наложением тени плечевого пояса информативность КТ шейного отдела позвоночника составляет около 50%. В шейном отделе позвоночный канал имеет овальную или округлую форму. На уровне C₁₋₁₁ прослеживаются твердая мозговая оболочка и субарахноидальное пространство. При денситометрии устанавливается снижение плотности тел позвонков при остеопорозе. КТ позволяет выявить различные аномалии развития шейных позвонков, которые влияют на патопластику ШБС – например, аномалию Киммерле [17-19].

Высокое контрастное разрешение, позволяющее изучить паравертебральные мягкие ткани, дает магнитно-резонансная томография (МРТ), причем изображения можно получить в любых проекциях [20,21]. Трехмерность изображения исследуемого объекта на МРТ раскрыла широкие диагностические возможности

определения уровня и протяженности патологических изменений, степени сужения позвоночного канала, присутствие в позвоночном канале фрагментов тела позвонка, диска, гематом, рубцово-спаечных наложений. Техническое оснащение и программное обеспечение при этой методике позволили определять не только точные размеры тела позвонка, межпозвоночных дисков, позвоночного канала, спинного мозга, костных фрагментов, но и создать кинематическую модель любого отдела этого сложного сегмента скелета. Магнитно-резонансная томография является ведущим диагностическим методом исследования при опухолевых поражениях позвоночника [22,23].

Остеосцинтиграфия используется для выявления нарушений костного метаболизма, очагов некроза, определение злокачественных заболеваний костного скелета или их метастатического поражения. Она играет существенную роль в дифференциальной диагностике и позволяет выявить специфические поражения позвоночника [24,25].

Ультразвуковую спондилографию также относят к информативным методам исследования, основным преимуществом которой является возможность провести диагностику не только суставно-связочного аппарата, но и мышечной системы, а также избежать рентгеновского облучения, проводить динамическое исследование в процессе лечения. При исследовании шейного отдела позвоночника возможно определить взаиморасположения шейных позвонков друг относительно друга, структуры межпозвоночных дисков, размеры позвоночного канала (рис. 1, рис. 2). При этом визуализируется ступенеобразная деформация за счёт ротации межпозвонокового диска относительно нижележащего позвонка, а также возможно исследование мышц шеи. Сканирование проводится в аксиальной, продольной и косых плоскостях [26-28].



Рис. 1. Ультразвуковое исследование отдела позвоночника C₁-C₁₁



Рис. 2. Ультразвуковое исследование шейного отдела позвоночника – нестабильность CII-CIII

Медицинское тепловидение позволяет определить локальные нарушения микроциркуляции, указывающие на воспалительный или дистрофический процессы в позвоночнике (рис. 3, рис. 4) [29-31].

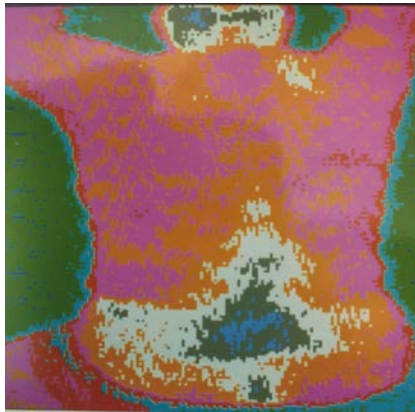


Рис. 3. Термограмма поясничного отдела позвоночника у пациента с люмбальгией

Аппаратная диагностика включает в себя широкий диапазон инструментальных,

электрофизиологических и термографических методов, которые помогают выявить причины синдрома МСБ с учетом тщательно собранного анамнеза и полном клиническом обследовании пациента, что во многом обуславливает эффективность проводимого лечения и профилактики [32-35].

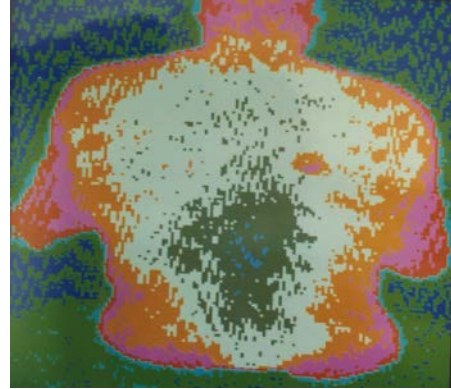


Рис. 4. Термограмма грудного отдела позвоночника у пациента с торакальгией

Таким образом, лучевые методы исследования играют значимую роль при обследовании пациентов с синдромом МСБ, что позволяет провести дифференциальную диагностику со специфическими заболеваниями позвоночника, определить патогенетический вариант боли в опорно-двигательной системе и подобрать эффективную схему лечения. В настоящее время недостаточно широко используются такие информативные методы исследования, как ультразвуковая спондилография и медицинское тепловидение, которые необходимо рекомендовать для применения в практическом здравоохранении.

Сведения об авторах статьи:

Яруллина Ильнара Халимовна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГКБ №21. Адрес: 450071, г. Уфа, проезд Лесной, 3. E-mail: Inara.ya@mail.ru.

Садыхова Гульнара Альбертовна – заведующий отделением лучевой диагностики ГБУЗ ГКБ №21. Адрес: 450071, г. Уфа, проезд Лесной, 3. E-mail: sadykova_gulnara72@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Новиков, Ю.О. Восстановительное лечение дорсалгий у работников нефтеперерабатывающей отрасли: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 48 с.
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013/ T.Vos [et al.] // The Lancet, – 2015. – Vol. 386. – №. 9995. – P. 743-800.
- Лушпаева, Ю.А. Алгоритм ведения пациентов с мышечно-скелетной болью в амбулаторных условиях / Ю.А. Лушпаева, И.М. Патрикеева, Г.Р. Фадиев // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т. 19, №3. – С. 117-123.
- Шейные болевые синдромы / Ю.О. Новиков [и др.]. – Уфа: Здравоохранение Башкортостана, 2002. – 84 с.
- Danger F. Osteochondroses / F. Danger, C. Wasylw, L. Varich // Semin. in Musculoskelet. Radiol. – 2018. – Vol.22, № 1. – P.118–124.
- Современные методы лучевой и инструментальной диагностики патологии шейного отдела позвоночника у детей / О.М. Нажмудинова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2020. – Т. 15, №3. – С. 110-113.
- Новиков, Ю.О. Обследование больных дорсалгиями (Обзор) / Ю.О. Новиков // Мануальная терапия. – 2001. – №3. – С. 64-67.
- Gellhorn, A.C. Cervical facet-mediated pain / A.C. Gellhorn // Physical medicine and rehabilitation clinics of North America. – 2011. – Vol. 22, №. 3. – P. 447- 458.
- Новиков, Ю.О. Профилактика и лечение рефлекторных синдромов поясничного остеохондроза с применением традиционных методов у работников нефтеперерабатывающего завода: автореф. дис.... канд. мед. наук. – Пермь, 1993. – 15 с.
- Абрамов, А.С. Возможности рентгеновских методов диагностики в оценке нестабильности позвоночно-двигательных сегментов шейного отдела позвоночника / А.С. Абрамов, С.К. Терновой, Н.С. Серова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №3. – С. 184-184.
- Gopinath, P. Lumbar segmental instability: Points to ponder / P. Gopinath // J. Orthop. – 2015. – Vol. 12, №. 4. – P. 165–167.

12. Jo, D. H., Jang, S. The correlation between caudal epidurogram and low back pain / D. H. Jo, S. Jang // The Korean journal of pain. – 2012. – Vol. 25, № 1. – P. 22–27.
13. Возможности и перспективы использования методов лучевой диагностики при изучении анатомии позвоночного столба / О.А. Аксенова [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – Т.6, №3. – С. 111-116.
14. Алексеев, В.В. Алгоритмы диагностики и лечения пациентов с болевыми синдромами в пояснично-крестцовой области / В.В. Алексеев, Е.В. Подчуфарова, Н.Н. Яхно // Боль. – 2006. – №2. – С. 29-37.
15. Ранняя диагностика спондилоартроза и гонартроза с применением магнитно-резонансной томографии / Г.А. Кантюкова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – №11. – С. 66-77.
16. Федин, А.И. Дорсопатии (классификация и диагностика) / А.И. Федин // Нервные болезни. – 2002. – №2. – С. 2-8.
17. Клинико-рентгенографические корреляции (по данным компьютерной томографии) у пациентов с дегенеративным поясничным стенозом позвоночника / С. Г. Млявых [и др.] // Медицинская визуализация. – 2017. – №5. – С. 124-130.
18. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль: рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) / В.А. Парфенов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т.10, №2. – С. 4-11.
19. Холин А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях и травмах центральной нервной системы / А.В. Холин. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 256 с.
20. Gholamrezaezhad, A. [et al.] Clinical nononcologic applications of PET/CT and PET/MRI in musculoskeletal, orthopedic, and rheumatologic imaging // American Journal of Roentgenology. – 2018. – Vol. 210, № 6. – P. W245-W263.
21. Fayad, L. M. Musculoskeletal infection: role of CT in the emergency department / L. M. Fayad, J. A. Carrino, E. K. Fishman // Radiographics. – 2007. – Vol. 27, № 6. – P. 1723-1736.
22. CT and MRI evaluation of musculoskeletal infection / L. D. Ma [et al.] // Critical reviews in diagnostic imaging. – 1997. – Vol. 38, № 6. – P. 535-568.
23. Показания для сцинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc-фосфатными комплексами после сцинтиграфии с ^{123I}-метайодбензилгуанидином у пациентов с нейробластомой / Е.Д. Кайлаш [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т.17, №4. – С. 27-34.
24. Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT fused with CT / K. Strobel [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2007. – Vol. 188, 5. – P. W467-W474.
25. Кузьмин, А.Б. Ультразвуковая диагностика дегенеративно-дистрофических поражений позвоночника и крупных суставов / А.Б. Кузьмин, Ю.О. Новиков, А.Р. Шаяхметов // Вертеброневрология. – 1998. Т.5, №1. – С. 25-27.
26. Новиков, Ю.О. Ультразвуковой способ диагностики гипермобильности шейного отдела позвоночника и миофасциального болевого синдрома / Ю.О. Новиков, Г.А. Иваничев // Казанский медицинский журнал. – 2000. – Т.81, №6. – С. 494-496.
27. Зубов, А.Д. Роль ультразвукового исследования в комплексной диагностике шейной радикулопатии (обзор литературы) / А.Д. Зубов, А.А. Бережная, Л.Н. Антонова // Университетская клиника. – 2019. – №1 (30). – С. 62-71.
28. Ring, E. F. J., Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine / E. F. J. Ring, K. Ammer // Physiological measurement. – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. R33-R46.
29. Медицинская термография: возможности и перспективы / А. М. Морозов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т.99, №2. – С. 264-270.
30. Новиков, А.Ю., Новиков Ю.О. Применение медицинской инфракрасной термографии при мышечно-скелетных болях / А.Ю. Новиков, Ю.О. Новиков // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т.14, №4 (82). – С. 100-103.
31. Литвинов, И.А. Алгоритм использования различных методик мануальной терапии при лечении цервикокраниалгий / И.А. Литвинов, А.Ф. Галлямова, Ю.О. Новиков // Мануальная терапия. – 2004. – №2. – С. 36-38.
32. Заинчуковская, Л.П. Опыт лечения миофасциального болевого синдрома грудной клетки с применением методов физиотерапии / Л.П. Заинчуковская, А.Ф. Галлямова, Ю.О. Новиков // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2001. – №6. – С. 27-29.
33. Петрова, Н.Н. Инфракрасная лазерная терапия в комплексном лечении межпозвоночных грыж пояснично-крестцового отдела позвоночника / Н.Н. Петрова, М.Ю. Герасименко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2012. – №3. – С. 34-35.
34. Новиков, Ю.О. Клиника, диагностика и лечение цервикокраниалгий: пособие для врачей / Ю.О. Новиков, А.Ф. Галлямова, М.В. Машкин. – Уфа: Здравоохранение Башкортостана, 2003. – 52 с.

REFERENCES

1. Novikov YuO. Vosstanovitel'noe lechenie dorsalgij u rabotnikov neftepererabatyvayushchej otrasli (Restorative treatment of dorsalgia in oil refining industry workers): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2000. 48 s. (In Russ).
2. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2015; 386 (9995): 743-800. (In English).
3. Lushpaeva YuA, Patrikeeva IM, Fadienko GR. Algorithm for observation an outpatient with musculoskeletal pain. Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2018; 19(3):117-123. (In Russ).
4. Novikov YuO, Gallyamova AF, Mashkin MV, Gilmitdinov UK. Shejnye boleвыe sindromы (Cervical pain syndromes) / Yu.O. Novikov [i dr.]. Ufa: Zdravoohranenie Bashkortostana. 2002: 84. (In Russ).
5. Danger F, Wasyliv C, Varich L. Osteochondroses. Semin. in Musculoskelet. Radiol. 2018; 22(1):118–124. (In English).
6. Nazhmudinova OM, Goncharova LA, Udochkina LA, Kurkin AM, Zhidovinov AA, Provatar NP. Modern methods of radiation and instrumental diagnostics of cervical spine pathology in children. Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2020;15(3):110-113. (In Russ).
7. Novikov, YuO. Obsledovanie bol'nyh dorsalgijami (Obzor) (Examination of patients with dorsalgia (Review). Manual'naya terapiya. 2001; (3): 64-67. (In Russ).
8. Gellhorn AC. Cervical facet-mediated pain. Phys. Med.Rehabil. Clin. N Am. 2011; 22(3): 447-458. (In English).
9. Novikov YuO. Profilaktika i lechenie reflektornyh sindromov poynasichnogo osteohondroza s primeneniem traditsionnyh metodov u rabotnikov neftepererabatyvayushchego zavoda (Prevention and treatment of reflex syndromes of lumbar osteochondrosis using traditional methods in oil refinery workers): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm', 1993:15. (In Russ).
10. Abramov AS, Ternovoy SK, Serova NS. Possibilities of the methods of radiation diagnostics in the estimation of cervical spine vertebral-motor segment instability. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2019; (3):184-184. (In Russ).
11. Gopinath P. Lumbar segmental instability: Points to ponder. J Orthop. 2015;12: 165–167. (In English).
12. Jo D. H., Jang S. The correlation between caudal epidurogram and low back pain. The Korean journal of pain. 2012; 25(1): 22-27. (In English).
13. Aksenova OA, Chaplygina EV, Babaev MV, Orlova SV, Sikorenko TM, Samokhina OS. Possibilities and Prospects of Using Radiation Diagnostic Methods in Studying the Anatomy of the Vertebral Column. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2017; 6(3): 111-116. (In Russ).
14. Alekseev VV, Podchufarova EV, Yahno NN. Algoritmy diagnostiki i lecheniya pacientov s boleвыmi sindromami v poynasichno-krestcovej oblasti (Algorithms for the diagnosis and treatment of patients with pain syndromes in the lumbosacral region). Bol'. 2006; (2): 29-37. (In Russ).
15. Kanyukova GA, Valieva NI, Kutuzov IA, Bogachev AA, Novikov Yu. Early diagnosis of spondyloarthritis and gonarthrosis with the magnetic resonance imaging. Vestnik nevrologii, psikiatrii i neirohirurgii. 2020;(11): 66-77. (In Russ).
16. Fedin AI. Dorsopatii (klassifikaciya i diagnostika) (Dorsopathies (classification and diagnosis) // Nervnye bolezni. 2002; (2):2-8. (In Russ).

17. Mlyavykh SG, Aleynik AY, Bokov AE, Rasteryaeva MV, Kutlaeva MA. Clinical and Radiographic Correlation (According to CT) in Patients with Degenerative Lumbar Spinal Stenosis. *Medicinskaya vizualizaciya*. 2017; (5): 124-130. (In Russ).
18. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML. [et all]. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP) // *Nevrologiya, nejrropsihiatriya, psihosomatika*. 2018; 10 (2): 4-11. (In Russ).
19. Holin A. V. Magnitno-rezonansnaya tomografiya pri zabolevaniyah i travmah central'noj nervnoj sistemy (Magnetic resonance imaging in diseases and injuries of the central nervous system). M.: MEDpress-inform. 2017; 256. (In Russ).
20. Gholamrezanezhad A. et al. Clinical nononcologic applications of PET/CT and PET/MRI in musculoskeletal, orthopedic, and rheumatologic imaging // *American Journal of Roentgenology*. 2018; 210 (6): W245-W263. (In English).
21. Fayad L. M., Carrino J. A., Fishman E. K. Musculoskeletal infection: role of CT in the emergency department. *Radiographics*. 2007; 27 (6): 1723-1736. (In English).
22. Ma LD, Frassica FJ, Bluemke DA, Fishman EK. CT and MRI evaluation of musculoskeletal infection // *Critical reviews in diagnostic imaging*. 1997; 38 (6): 535-568. (In English).
23. Kailash ED, Kireeva IS, Vdovina TV. [et all]. Indication of ^{99m}Tc-MDP bone scan after ^{123I}-MIBG scintigraphy in patients with neuroblastoma. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2019; 17 (4): 27-34. (In Russ).
24. Strobel K, Burger C, Seifert B. [et all]. Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT fused with CT. *American Journal of Roentgenology*. 2007; 188 (5): W467-W474 (In English).
25. Kuz'min AB, Novikov YuO, Shayahmetov AR. Ul'trazvukovaya diagnostika degenerativno-distroficheskikh porazhenij pozvonochnika i krupnyh sustavov (Ultrasound diagnostics of degenerative-dystrophic lesions of the spine and large joints). *Vertebronevrologiya*. 1998; 5 (1): 25-27. (In Russ).
26. Novikov YuO, Ivanichev GA. Ul'trazvukovoj sposob diagnostiki gipermobil'nosti shejnogo otdela pozvonochnika i miofascial'nogo bolevogo sindroma (Ultrasound method for diagnosing hypermobility of the cervical spine and myofascial pain syndrome). *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2000; 81(6): 494-496. (In Russ).
27. Zubov AD, Berezhnaya AA, Antonova LN. Role of ultrasound in the complex diagnosis of cervical radiculopathy (literature review). *Universitetskaya klinika*. 2019; 1 (30): 62-71. (In Russ).
28. Ring E. F. J., Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine. *Physiological measurement*. 2012; 33(3): R33-R46. (In English).
29. Morozov AM, Mokhov EM, Kadykov VA, Panova AV. Medical thermography: capabilities and perspectives. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2018; 99 (2): 264-270. (In Russ).
30. Novikov A. Yu., Novikov Yu. O. The use of medical infrared thermography in musculo-skeletal pain. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2019; 4 (82): 100-103. (In Russ).
31. Litvinov IA, Gallyamova AF, Novikov YuO. Algoritm ispol'zovaniya razlichnyh metodik manual'noj terapii pri lechenii cervikokranialgij (Algorithm for the use of various methods of manual therapy in the treatment of cervicocranialgia). *Manual'naya terapiya*. 2004; (2): 36-38. (In Russ).
32. Zainchukovskaya LP, Gallyamova AF, Novikov Yu. Opyt lecheniya miofascial'nogo bolevogo sindroma grudnoj kletki s primeneniem metodov fizioterapii (Experience in the treatment of myofascial chest pain syndrome with the use of physical therapy methods). *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury*. 2001; (6): 27-29. (In Russ).
33. Petrova NN, Gerasimenko MYu. The use of infrared laser therapy for the combined treatment of intervertebral disk hernias in the lumbosacral segment of the spinal column. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya*. 2012; (3): 34-35. (In Russ).
34. Novikov YuO, Gallyamova AF, Mashkin MV. Klinika, diagnostika i lechenie cervikokranialgij (Clinic, diagnosis and treatment of cervicocranialgia). Ufa. 2003: 52. (In Russ).

ЮБИЛЕИ

ШАМИЛЬ ХАНАФИЕВИЧ ГАНЦЕВ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



19 апреля 2021 года исполнилось 70 лет действительному члену (академику) Академии наук Республики Башкортостан, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Российской Федерации Шамилю Ханафиевичу Ганцеву.

Ш.Х. Ганцев известный в Российской Федерации и за ее пределами ученый-онколог, внесший большой вклад в развитие хирургии и онкологии, медицинского образования и науки, а также гражданского общества. Общий врачебный стаж его составляет 45 лет, из которых в течение 30 лет он заведует кафедрой онкологии Башкирского государственного медицинского университета. В течение 25 лет Ш.Х. Ганцев был президентом Ассоциации онкологов Республики Башкортостан, им проведены несколько республиканских съездов и научных сессий онкологов республики. Принимая во внимание, что кафедра имеет высокие научные результаты, имеющие высокое прикладное значение, в 2012 году по его инициативе был организован НИИ онкологии Башкирского государственного медицинского университета.

Являясь сотрудником научно-образовательного учреждения и руководителем кафедры онкологии, Ш.Х. Ганцев уделяет большое внимание подготовке и переподготовке врачебных кадров, подготовке научных работников. Он автор первого в Российской Федерации электронного учебника по онкологии (2000), автор и соавтор федерального учебника «Онкология» нескольких изданий (2004, 2006, 2010, 2013, 2018, 2019, 2020), который в 2018 году был переведен и издан на казахском языке; «Руководства к практическим занятиям по онкологии» (2007, 2009), соавтор атласа онкологии (2008) и др. В 2019 году на средства гранта РФФИ был издан атлас «Лимфатический узел и его микроокружение» (Издательство: «Медицинское информационное агентство», г. Москва), а в 2020 году вышел в свет атлас на английском языке «Atlas of Lymphatic System in Cancer» (Издательство: «Springer Nature Switzerland AG», Швейцария), куда вошли результаты уникальных исследований в области онколимфологии. За заслуги в области образования Ш.Х. Ганцев был удостоен Государственной премии Республики Башкортостан в области науки и техники «За научное обоснование и создание электронного обучающе-контролирующего комплекса (2009)».

Ш.Х. Ганцев, являясь экспертом Российской академии наук, уделяет большое внимание научным исследованиям. Им создана научная школа онкологов клиницистов и экспериментаторов, одна из наиболее авторитетных в Российской Федерации. Под его руководством и при его консультации защищено 18 докторских и 132 кандидатские диссертации. Среди его учеников – онкологи Германии, Казахстана, городов РФ (Уфа, Москва, Казань, Тюмень, Челябинск, Екатеринбург, Стерлитамак, Назрань и др.). Общее количество научных публикаций более 1000, среди которых монографии, статьи, тезисы в российских и в зарубежных изданиях. Он автор и соавтор более 70 патентов. На протяжении 15 лет он являлся председателем диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций. Это был единственный диссертационный совет, открытый в вузах России.

Ш.Х. Ганцев входит в состав редакционных коллегий зарубежных медицинских журналов, в том числе «Biomedicine & Pharmacotherapy» (Elsevier, France) (до 2019 г.), «Oncology Research» (Cognizant Communication Corporation, USA) и ведущих отечественных научных журналов («Российский онкологический журнал», «Онкология. Журнал им. П. А. Герцена», «Практическая онкология» и др.).

Научные проекты Ш.Х. Ганцева обогатили отечественную и мировую медицинскую науку (теория метастазирования рака, впервые описанный феномен неолимфогенеза, лимфогенная теория развития перитонеального канцероматоза и др.). Ш.Х. Ганцев Ш.Х. активно развивает международную коллаборацию, им установлены научные контакты с представителями научных сообществ Швеции, Германии, Италии, Японии, Латвии и др. За большие заслуги пе-

ред отечественной наукой Ш.Х. Ганцеву присвоены почетные звания «Заслуженный деятель науки Республики Башкортостан», «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», награжден орденом «Знак Почета» (2008) и Орденом Салавата Юлаева (2017), имеет звание лауреата Премии имени Г.Х. Кудоярова в области медицинских наук, входит в список 50 ведущих лекторов России по рейтингу общества «Знание» по всем научным направлениям. В 2008 году награжден дипломом Российского Фонда паллиативной помощи за создание научной школы. Ш.Х. Ганцев является многократным резидентом Сколково (руководитель проектов по диагностике и лечению рака, нового метода гемостаза и др.).

Ш.Х. Ганцев занимается большой общественной работой – член Общественной палаты Республики Башкортостан двух составов (2013, 2015 гг.) и член Общественной палаты Российской Федерации (2014-2017 гг.). При его активном участии были представлены проекты ряда законов в Государственную Думу и Минздрав РФ. Он один из разработчиков Противораковой программы Республики Башкортостан. По результатам общественной деятельности была издана книга «Записки члена Общественной палаты: академика, врача, педагога».

Ш.Х. Ганцев прекрасный семьянин, воспитал двух детей, которые успешно продолжают семейные традиции: сын – врач-онколог, доктор медицинских наук, профессор К.Ш. Ганцев, дочь – кандидат медицинских наук, доцент Р.Ш. Ишмуратова.

Неуемная энергия, творческая активность, высокий профессионализм и удивительная работоспособность снискали Шамилю Ханафиевичу признание в широких научных и общественных кругах.

Друзья, сотрудники, коллеги и ученики Шамиля Ханафиевича сердечно поздравляют его с юбилеем и желают ему новых больших свершений, крепкого здоровья, счастья и удачи!

Ректорат Башкирского государственного медицинского университета

*Коллектив кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии ИДПО*

*Редакция научно-практического журнала
«Медицинский вестник Башкортостана»*

ШАМИЛЬ МАХМУТОВИЧ САФИН (К 65-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



28 марта 2021 г. отметил свой юбилей профессор Шамиль Махмутович Сафин, посвятивший свою врачебную, научную и педагогическую деятельность нейрохирургии.

Шамиль Махмутович Сафин – доктор медицинских наук, заслуженный врач Республики Башкортостан, нейрохирург высшей квалификационной категории, руководитель центра специализированного вида медицинской помощи – нейрохирургии в Республике Башкортостан, заведующий кафедрой нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО, член правления Ассоциации нейрохирургов России, руководитель нейрохирургической службы республики, главный внештатный специалист Министерства Здравоохранения Республики Башкортостан, заслуженный врач Республики Башкортостан, почетный профессор Харбинского медицинского университета (Китай), член правления

Всемирной ассоциации нейрохирургов, член Российской и Европейской ассоциаций нейрохирургов, а также Башкирского регионального отделения Союза реабилитологов России.

С его участием созданы: региональный центр нейрохирургии, региональный сосудистый центр, региональный травматологический центр Республики Башкортостан, отделение нейро-реанимации, отделение восстановительной медицины и ранней нейрореабилитации, первичные центры реабилитации в лечебно – профилактических учреждениях Республики Башкортостан.

В сентябре 2014 года профессор Ш.М. Сафин организовал кафедру медицинской реабилитации с курсами нейрохирургии и рефлексотерапии ИДПО. Основной базой кафедры стала Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова. С врачебным и преподавательским коллективом, возглавляемым профессором Ш.М. Сафиным, успешно развиваются научные направления в области сосудистой нейрохирургии, нейроонкологии, функциональной нейрохирургии, спинальной патологии, детской нейрохирургии.

Профессор Ш.М. Сафин умело сочетает научную и педагогическую деятельность с лечебной работой, ежегодно консультирует более 1,5 тысячи больных. Общий стаж его работы – 41 год. За это время Ш.М. Сафин провел более 10 тысяч операций высшей категории сложности пациентам с различной нейрохирургической патологией. Профессор много внимания уделяет повышению квалификации врачей-нейрохирургов Республики Башкортостан, выезжает в районы республики для чтения тематических лекций, проведения консультаций больных, клинических разборов и мастер-классов.

В 2021 г. профессору Ш.М. Сафину за заслуги в практической нейрохирургии и научные достижения, а также за выполнение лучшей операции года под контролем МРТ пациенту с болезнью Паркинсона присвоено звание лауреата премии «Золотой скальпель-2020».

Профессора Ш.М. Сафина знают и уважают нейрохирурги во многих регионах нашей страны, ближнего и дальнего зарубежья. Широта научного кругозора и богатый клинический опыт Ш.М. Сафина в настоящее время значимы для Союза нейрохирургов России, многих творческих нейрохирургических объединений и ассоциаций, в которых он является координатором и экспертом ряда научно–практических программ, организатором научных симпозиумов и школ для практических врачей.

В период пандемии COVID-19 Ш.М. Сафин организовывал работу нейрохирургического отделения в РКБ им Г.Г. Куватова и совместно с коллегами оказывал нейрохирургическую помощь инфицированным пациентам в условиях карантина.

Доброжелательность, высокая ответственность, эрудиция, профессионализм, сочетающиеся с интеллигентностью, – вот те черты, которые всегда отличают Ш. М. Сафина.

Коллектив университета и кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО от всей души поздравляет профессора с юбилеем и желает ему крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов в работе.

*Ректорат Башкирского государственного медицинского университета
Коллектив кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО
Редакция научно-практического журнала «Медицинский вестник Башкортостана»*

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

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья (три экземпляра)**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах**
- 5. Иллюстрации (при их наличии в статье)**
- 6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

[3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

• Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

• Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

• Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

• Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

✓ Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.

✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

✓ С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru> в разделе «Авторам»

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Дата выхода 30.04.2021 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 10,35. Тираж 500 экз. Заказ № 29.

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