

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 13, № 3 (75) Май-Июнь 2018 г.

Редакционная коллегия

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

Заместители главного редактора: проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;

чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, чл.-кор. РАН, проф. В.Н.Павлов

Члены редакционной коллегии: проф. Е.К.Алехин, проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, чл.-кор. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

Редакционный совет

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

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

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

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

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

Дата выхода: 27.06.2018
Формат 60×84^{1/8}
Условных печатных листов – 16,28
Заказ № 35
Тираж 500 экз.
12+
Цена 583,33 руб.

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

Подписной индекс в каталоге «Почта России» **80133**

ISSN 1999-6209

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
«BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY» OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN
FEDERATION

HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT

UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 13, Number 3 (75), May-June, 2018

Editorial Board:

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

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

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

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

Editorial Committee:

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

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

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

Editorial Office:

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

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

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2018

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- А.Х. Хасанов, Р.А. Давлетшин, И.М. Карамова,
З.С. Кузьмина, Р.Г. Гуфранова, Д.И. Мехдиев, Л.Н. Какаулина
**РАННЕЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ
И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ВНУТРИСЕРДЕЧ-
НОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ МУЛЬТИФОКАЛЬНОМ
АТЕРОСКЛЕРОЗЕ** 5
- М.Р. Бадьков, В.В. Плечев,
И.Ш. Сагитов, Е.А. Бадькова, Н.Ш. Загидуллин
**АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ И ОСОБЕННОСТИ КОРОНАР-
НОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРО-
МОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА И ИМПЛАНТИ-
РОВАННЫМ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ** 11
- М.В. Тимербулатов, А.В. Куляпин, Д.В. Лопатин, Л.Р. Аитова
**ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРФОРАТИВНОГО
ДИВЕРТИКУЛИТА С РАЗВИТИЕМ МЕСТНОГО ОГРАНИ-
ЧЕННОГО ПЕРИТОНИТА** 16
- С.В. Соколов, В.П. Соколов, Г.Р. Байзитова,
И.З. Салимгареев, М.О. Логинов, Д.Р. Мухарамов,
Г.Н. Чингизова, Ю.Р. Бахтиярова, М.А. Нартайлаков
**ЭНДОБИЛИАРНАЯ ХИРУРГИЯ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ** 22
- С.Н. Стрельник, Т.И. Шишковская
**КОМОРИДНОСТЬ БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО
РАССТРОЙСТВА И СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ:
СТРУКТУРА, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ** 27
- A.Kh. Khasanov, R.A. Davletshin, I.M. Karamova,
Z.S. Kuzmina, R.G. Gufranova, D.I. Mekhdiyev, L.N. Kakaulina
**EARLY CAROTID ARTERY REMODELING AND FUNC-
TIONAL VIOLATIONS OF INTRACARDIAC HEMODY-
NAMICS WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS**
- M.R. Badykov, V.V. Plechev,
I.Sh. Sagitov, E.A. Badykova, N.Sh. Zagidullin
**ANALYSIS OF COMPLICATIONS AND FEATURES
OF CORONARY BLOOD SUPPLY IN PATIENTS
WITH SICK SINUS SYNDROME AND IMPLANTED
PACEMAKER**
- M.V. Timerbulatov, A.V. Kulyapin, D.V. Lopatin, L.R. Aitova
**EXPERIENCE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF PERFORATED DIVERTICULITIS WITH DEVELOP-
MENT OF THE LOCAL LIMITED PERITONITIS**
- S.V. Sokolov, V.P. Sokolov, G.R. Bayazitova,
I.Z. Salimgareev, M.O. Loginov, D.R. Musharapov,
G.N. Chingizova, Yu.R. Bakhtiyarova, M.A. Nartaylakov
**ENDOBILIARY SURGERY IN COMPLEX TREATMENT
OF MECHANICAL JAUNDICE**
- S.N. Strel'nik, T.I. Shishkovskaya
**COMORBIDITY OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER
AND SOMATIC PATHOLOGY: STRUCTURE
AND CLINICAL IMPORTANCE**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Ж.И. Терюшкова, В.С. Васильев, А.В. Важенин,
С.А. Васильев, Г.П. Димов, П.Н. Попков, А.А. Стасюк
**ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМАТЕРИАЛА ИЗ ЖИРОВОЙ
ТКАНИ, ИСПОЛЪЗУЕМОГО В ЛЕЧЕНИИ ПОСТЛУЧЕВЫХ
ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРЯМОЙ КИШКИ** 36
- В.Н. Павлов, А.Р. Билялов, Р.Ф. Гильманова, Р.Р. Якупов,
А.С. Ковтуненко, А.Т. Бикмеев, С.Г. Карчевский, Р.Р. Халилов
**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ МЕТОДОВ
ОБРАБОТКИ ДАННЫХ РАМАН-СПЕКТРОСКОПИИ
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ** 43
- И.Р. Баймухаметов, С.Р. Хасанова, Н.В. Кудашкина
**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ГЕПАТО-
ПРОТЕКТОРНОМ СБОРЕ** 47
- Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова, И.Л. Никитина, Г.Р. Гайсина
**ПЕРСПЕКТИВНЫЙ АНТИДЕПРЕССАНТ
СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА** 50
- А.Ф. Газизова, Е.Р. Курбатов,
А.А. Бобылева, А.А. Курбатова, Н.В. Дозморова
**ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРАЗИДОВ-NH-2-
МЕТОКСИБЕНЗОИЛ-5-ИОДАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ** 54
- И.Л. Дроздова, Я.С. Трембалья, Е.И. Минакова
**ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО И АНАТОМИЧЕ-
СКОГО СТРОЕНИЯ ЦВЕТКОВ ЛУННИКА ОДНОЛЕТНЕГО
(LUNARIA ANNUA L.) СЕМЕЙСТВА BRASSICACEAE** 58
- Ф.Х. Кильдияров, В.А. Катаев, Р.М. Габитов
**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО
ПОЛИЭТИЛЕНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПЛАСТЫРЕЙ** 62
- С.А. Мешчерякова, В.А. Катаев,
И.Я. Фаттахова, А.В. Шумадалова, А.К. Булгаков
**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ
И ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ БИОЛО-
ГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ N-ФЕНИЛАЦЕТАМИДНЫХ ПРО-
ИЗВОДНЫХ ТИЕТАНИЛПИРИМИДИН-2,4(1H,3H)-ДИОНА** 66
- С.К. Ордабаева, К.К. Атырханова, А.О. Сопбекова
**УНИФИЦИРОВАННАЯ МЕТОДИКА КОЛИЧЕСТВЕННО-
ГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПИРАЦЕТАМА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ФОРМАХ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИД-
КОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ** 69
- Z.I. Teryushkova, V.S. Vasilyev, A.V. Vazhenin,
S.A. Vasilyev, G.P. Dimov, P.N. Popkov, A.A. Stasyuk
**THE STUDY OF ADIPOSE-DERIVED BIOMATERIAL
USED IN THE TREATMENT OF POST-RADIATION
RECTAL LESIONS**
- V.N. Pavlov, A.R. Bilyalov, R.F. Gilmanova, R.R. Yakupov,
A.S. Kovtunenkov, A.T. Bikmееv, S.G. Karchevsky, R.R. Khalilov
**THE USE OF INTELLIGENT DATA PROCESSING
TECHNIQUES OF RAMAN SPECTROSCOPY
FOR THE DIAGNOSIS OF MALIGNANT TUMORS**
- I.R. Baimukhametov, S.R. Khasanova, N.V. Kudashkina
**DEVELOPMENT OF THE METHOD FOR QUANTITA-
TIVE DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN HEPATO-
PROTECTIVE COLLECTION**
- L.A. Valeeva, G.G. Davlyatova, I.L. Nikitina, G.R. Gaysina
**PROMISING ANTIDEPRESSANT AMONG XANTINE
DERIVATIVES**
- A.F. Gazizova, E.R. Kurbatov,
A.A. Bobyleva, A.A. Kurbatova, N.V. Dozmorova
**OBTAINING AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL
ACTIVITY OF SUBSTITUTED HYDRAZIDES-NH-2-
METOXYBENZOYL-5-IODANTRANYLIC ACID**
- I.L. Drozdova, Ya.S. Trembalya, E.I. Minakova
**THE STUDY OF MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL
STRUCTURE OF LUNARIA ANNUA L. FLOWERS
OF THE FAMILY BRASSICACEAE**
- F.Kh. Kildiyarov, V.A. Kataev, R.M. Gabitov
**THE USE OF LOW MOLECULAR WEIGHT
POLYETHYLENE TO OBTAIN PLASTERS**
- S.A. Meshcheryakova, V.A. Kataev,
I.Ya. Fattakhova, A.V. Shumadalova, A.K. Bulgakov
**SYNTHESIS AND RESEARCH OF ANTIMICROBIAL
AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF NEW BIOLOGICAL-
LY ACTIVE N-PHENYLACETAMIDE DERIVATIVES
OF THIETHANYLPYRIMIDINE-2,4(1H,3H)-DIONE**
- S.K. Ordabayeva, K.K. Atyrkhanova, A.O. Sopbekova
**THE UNIFIED METHOD OF QUANTITATIVE
DETERMINATION OF PYRACETAM IN MEDICINAL
FORMS BY HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMA-
TOGRAPHY**

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

<p>А.Р. Бадакшанов, А.С. Крензель АНАЛИЗ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ЗАКУПАЕМЫХ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕЙ № 1 ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ШИЗОФРЕНИЕЙ</p>	<p>A.R. Badakshanov, A.S. Krenzel MARKET ANALYSIS OF DRUGS PROCURED BY THE ORENBURG REGIONAL CLINICAL PSYCHIATRIC HOSPITAL NO. 1 FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA</p>	75
<p>С.Н. Ивакина, Т.Н. Сафиуллин, Р.М. Мухамедзянов АНАЛИЗ НОМЕНКЛАТУРНЫХ КЛАССИФИКАЦИЙ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ</p>	<p>S.N. Ivakina, T.N. Safiullin, R.M. Mukhamedzyanov ANALYSIS OF NOMENCLATURE CLASSIFICATIONS OF MEDICAL DEVICES USED IN RUSSIA AND ABROAD</p>	78
<p>Г.Х. Гарифуллина, Н.Н. Муслимова, Я.В. Грибова, Г.И. Хусаинова ОСОБЕННОСТИ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ ДЛЯ ПРОВИЗОРОВ-ОРГАНИЗАТОРОВ С ИСПОЛЪЗОВАНИЕМ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ</p>	<p>G.Kh. Garifullina, N.N. Muslimova, Ya.V. Gribova, G.I. Khusainova FEATURES OF CONTINUING MEDICAL AND PHARMACEUTICAL EDUCATION FOR PHARMACISTS-ORGANIZERS USING SIMULATION TRAINING</p>	81
<p>Э.Б. Мурзабаева, А.З. Зурдинов, Т.С. Сабирова АНАЛИЗ РЫНКА ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ</p>	<p>E.B. Murzabaeva, A.Z. Zurdinov, T.S. Sabirova THE ANALYSIS OF MARKET OF PROBIOTICS BASED PREPARATIONS IN THE KYRGYZ REPUBLIC</p>	85
<p>И.У. Токтоналиев ФИТОПРЕПАРАТЫ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ КЫРГЫЗСТАНА: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ</p>	<p>I.U. Toktonaliev PHYTOPREPARATES ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF KYRGYZSTAN: STATUS AND PROSPECTS</p>	88
<p>Эль Муссави Мохамад Абд Эль Хуссейн, Ж.В. Мироненкова, Л.М. Габдулхакова, Т.А. Лиходед АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЫПИСЫВАНИЯ РЕЦЕПТОВ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛИВАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ</p>	<p>El Moussawi Mohamed Abd El Hussein, Zh.V. Mironenkova, L.M. Gabdulkhakova, T.A. Likhoded THE ANALYSIS OF FEATURES OF PRESCRIBING MEDICATIONS IN THE LEBANESE REPUBLIC</p>	92

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

<p>В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, Т.Ш. Хакамов, Д.Э. Байков, М.Г. Давыдович, Т.А. Кучина СЛУЧАЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ВНЕАДРЕНАЛОВОЙ НЕХРОМАФИННОЙ ПАРААНГИОМЫ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У МОЛОДОГО МУЖЧИНЫ</p>	<p>V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev, T.Sh. Khakamov, D.E. Baikov, M.G. Davydovich, T.A. Kuchina A CASE OF MALIGNANT EXTRAADRENAL NONCHROMAFFIN PARAGANGLIOMA OF THE ABDOMINAL CAVITY IN A YOUNG MALE</p>	96
<p>Д.Р. Гимазиев, Д.Э. Байков, Т.Р. Гизатуллин, И.И. Алиева ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СНИЖЕННОГО ОБЪЕМА КОНТРАСТНОГО СРЕДСТВА В ДИАГНОСТИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ ПОЧЕК С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ</p>	<p>D.R. Gimaziev, D.E. Baikov, T.R. Gizatullin, I.I. Alieva APPLICATION OF THE REDUCED VOLUME OF CONTRAST IN THE DIAGNOSIS OF TRANSPLANTED KIDNEYS BY COMPUTER TOMOGRAPHY</p>	101
<p>М.В. Тимербулатов, Е.А. Грушевская, А.Р. Гафарова КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА АНТИБИОТИКО-ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ</p>	<p>M.V. Timerbulatov, E.A. Grushevskaya, A.R. Gafarova QUANTITATIVE EVALUATION OF ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PURULENT INFECTION</p>	105
<p>Р.М. Гарипов, Д.И. Ибашев, Н.С. Пунгина СЛУЧАЙ ИСТИННОГО «ДУКТУЛЯРНОГО» УДВОЕНИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ</p>	<p>R.M. Garipov, D.I. Ibashev, N.S. Pungina A CASE OF TRUE "DUCTULAR" DOUBLING OF THE GALLBLADDER</p>	108

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<p>Ш.В. Тимербулатов, Р.М. Гарипов, М.В. Тимербулатов, Э.Н. Гайнуллина, А.М. Саргсян, Е.А. Грушевская ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ. ЧАСТЬ II</p>	<p>Sh.V. Timerbulatov, R.M. Garipov, M.V. Timerbulatov, E.N. Gainullina, A.M. Sargsyan, E.A. Grushevskaya PREVENTION OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN SURGERY. PART II</p>	111
<p>БУДУЩЕЕ ОНКОЛОГИИ ЗАКЛАДЫВАЕТСЯ СЕГОДНЯ (Обзор материалов выездной школы онкологов)</p>		124

СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

<p>ПАМЯТИ УЧИТЕЛЯ НАИЛЬ ГАЙНАТОВИЧ ГАТАУЛЛИН</p>	128
<p>МАХМУТ АХМЕТ-ВАЛЕЕВИЧ ГАЛЕЕВ</p>	136
<p>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</p>	138

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.13-004.6:616.12-008.331:616.133-07]-08

© Коллектив авторов, 2018

А.Х. Хасанов¹, Р.А. Давлетшин¹, И.М. Карамова²,
 З.С. Кузьмина², Р.Г. Гуфранова², Д.И. Мехдиев², Л.Н. Какаулина²
**РАННЕЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ
 И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ
 ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ МУЛЬТИФОКАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ**
¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава Росси, г. Уфа
²ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи», г. Уфа

Цель исследования – одноцентровое изучение особенностей ремоделирования сонных артерий и функциональных нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных мультифокальным атеросклерозом (МФА) в условиях Регионального сосудистого центра №1 г. Уфы.

В зависимости от поражения сосудистого бассейна больные методом иерархического анализа категориальных переменных были разделены на 3 кластера согласно клинической манифестации атеросклеротического поражения сердца, головного мозга и артерий нижних конечностей. У 131 из них был МФА с преимущественным поражением сердца (1-й кластер), у 87 – МФА с преобладанием поражений сонных артерий (2-й кластер), у 29 больных с ишемией нижних конечностей (3-й кластер). У всех больных оценивали клиническое состояние, результаты ЭКГ, коронароангиографии, эходоплероскопии сонных и артерий нижних конечностей. По показаниям проводили магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости и почек, а при необходимости – УЗИ малого таза.

Нами установлено, что в 1-м кластере МФА сопровождается ростом артериальной гипертензии (АГ) III стадии в сочетании с нестабильной стенокардией, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, сопряженными со стенозирующим поражением сонных артерий, дилатацией левого предсердия, диастолической дисфункцией левого желудочка 2-го типа. Для 2-го кластера характерны острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения, МФА также преимущественно протекал с наличием АГ III стадии. Данные патологии сочетались в основном со стабильной стенокардией 2-го ФК и с гипертрофией левого желудочка, при этом стенозирующее поражение сонных артерий у данных пациентов выявляли реже и значимость стенозов была ниже, однако у 25% исследуемых выявили увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий, составляющее 1,3 мм и более, что расценивали как признак атеросклеротического поражения сонных артерий.

3-й кластер характеризуется гемодинамической ишемией с клинической манифестацией сосудистого поражения нижних конечностей: выявлено преобладание АГ II степени, стабильной стенокардии с ФК2, раннего начала цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) без перенесенного инсульта в анамнезе с наличием перемежающейся хромоты. Данные заболевания комбинировались в основном с ростом атеросклеротических бляшек, диастолической дисфункцией I типа, дилатацией восходящей аорты и гипертрофией межжелудочковой перегородки.

Таким образом установлено, что взаимовлияние коморбидного фона при МФА изменяет клиническую картину и характер течения, увеличивает количество осложнений, сопряженных с развитием ремоделирования магистральных артерий и нарушений внутрисердечной гемодинамики.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, коморбидность, ремоделирование сонных артерий, функциональные нарушения внутрисердечной гемодинамики.

A.Kh. Khasanov, R.A. Davletshin, I.M. Karamova,
 Z.S. Kuzmina, R.G. Gufranova, D.I. Mekhdiyev, L.N. Kakaulina
**EARLY CAROTID ARTERY REMODELING AND FUNCTIONAL
 VIOLATIONS OF INTRACARDIAC HEMODYNAMICS
 WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS**

Objective of the work is a one-center study of the features of carotid artery remodeling and functional disturbances of intracardiac hemodynamics in patients with multifocal atherosclerosis (MFA) under conditions of the Regional Vascular Center No. 1 in Ufa.

Depending on the vascular lesion, patients were divided into 3 clusters according to the clinical manifestation of atherosclerotic lesions of the heart, brain and arteries of the lower limbs by the method of hierarchical analysis of categorical variables. 131 of them had MFA with primary heart damage (1st cluster), 87 with MFA with predominance of carotid lesions (2nd cluster), and 29 patients with lower limb ischemia (3rd cluster). All patients underwent clinical assessment, ECG, coronary angiography, echodopplerography of the carotid and arteries of the lower limbs. According to the indications, magnetic resonance imaging of the thorax and abdominal organs, ultrasound of the abdominal cavity and kidneys were made, and ultrasound of the pelvis, if necessary, was carried out.

We found that:

The 1st cluster is accompanied by the growth of stage III AH in combination with unstable angina, a history of myocardial infarction (MI), associated with stenotic carotid artery disease, left atrial dilatation, and left ventricular diastolic dysfunction of type 2;

The second cluster with acute and chronic ischemic impairment of cerebral circulation also predominantly occurred with the presence of Stage III AH, which was combined with stable angina of 2nd FC and left ventricular hypertrophy, with stenosing carotid artery lesions among them being less often detected and the significance Stenosis was lower, but 25% of the patients showed an increase in carotid CTM of 1.3 mm or more, which was regarded as a sign of atherosclerotic carotid artery disease;

The 3rd cluster with hemodynamic ischemia with clinical manifestation of vascular lesion of the lower extremities revealed prevalence of grade II AH, stable angina with PK2, early onset of CEH without a previous history of stroke, with intermittent claudication, which was combined mainly with the growth of atherosclerotic plaques, diastolic dysfunction Type I, dilatation of the ascending aorta and hypertrophy of the interventricular septum.

The mutual influence of the comorbid background in MFA changes their clinical picture, the nature of the course, increases the number of complications associated with the development of remodeling of the main arteries and violations of intracardiac hemodynamics.

Key words: multifocal atherosclerosis, comorbidity, remodeling of carotid arteries, functional disturbances of intracardiac hemodynamics.

Своевременная диагностика атеросклероза, его профилактика и лечение могут существенно снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, однако раннее выявление атеросклеротических поражений до настоящего времени не внедрено в широкую клиническую практику [1,8].

Наряду с проведением коронароангиографии (КАГ) [3,4] больным с мультифокальным атеросклерозом (МФА) дополнительным критерием наличия системного атероматоза можно считать гетерогенность клинической картины, указывающую на наличие коронарной ишемии в сочетании с симптомами, характерными для церебрального атеросклероза [2] и ишемического поражения нижних конечностей [5,6]. Также используют доступные методы ультразвуковой визуализации раннего развития ремоделирования магистральных сосудов и камер сердца.

В клинической практике основное внимание уделяется локальным проявлениям атеросклеротического процесса в манифестирующем артериальном бассейне, тогда как поражения сопутствующих сосудистых регионов остаются без должной диагностической оценки [1]. Европейские рекомендации [7] подчеркивают важность клинико-инструментальной оценки больных с МФА, в частности наличие изменения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и деформации стенок сонных артерий.

Цель исследования – определить клиническую ценность симптомов МФА с учетом ремоделирования сонных артерий и функциональных нарушений внутрисердечной гемодинамики для своевременной оценки риска развития острых сосудистых событий и эффективного выбора соответствующих диагностических стратегий.

Материал и методы

Среди мужчин и женщин от 30 до 60 лет с болезнями системы кровообращения (БСК), находившихся на стационарном лечении в Региональном сосудистом центре №1 Больницы скорой медицинской помощи (БСМП) г. Уфа в период с 2010 по 2017 годы, из 1254 обследованных с признаками атеросклероза различных сосудистых бассейнов мы отобрали 247 пациентов, входящих в группу высокого риска сосудистой коморбидной отягощенности с наличием МФА, которым в разные годы была проведена коронароангиография (КАГ).

В зависимости от поражения сосудистого бассейна больные методом иерархического анализа категориальных переменных были разделены на 3 кластера согласно клинической манифестации атеросклеротического поражения сердца, головного мозга и артерий нижних конечностей. У 131 из них был МФА с преимущественным поражением сердца (1-й кластер), у 87 – МФА с преобладанием поражений сонных артерий (2-й кластер), у 29 больных с ишемией нижних конечностей (3-й кластер).

Комплексное обследование больных МФА включало: определение особенностей поражения артериальных бассейнов с учетом ранее перенесенных цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ), артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда (ОИМ), хронической артериальной ишемии нижних конечностей (ХАИНК) и функциональные исследования – ЭКГ в 12-и отведениях, эхокардиографию, УЗДС сонных артерий. Оценка результатов эхокардиографии также проводилась в группе контроля средней возрастной категории (60 человек). По показаниям проводили магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости и почек, а при необходимости УЗИ малого таза.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 22, для определения вида распределения – критерий Шапиро–Уилка. При сравнении более двух групп по качественному и количественному признакам использовался метод рангового анализа Краскела–Уоллиса. Для сравнения двух связанных выборок по количественным признакам при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Вилкоксона. Комбинацию значений категориальных переменных реализовывали с помощью иерархического алгоритма трех-кластерной модели с использованием критерия χ^2 . На основании дендрограмм, диаграмм и цифровых характеристик выполняли стратификацию гемодинамических данных сонных артерий и функциональных нарушений внутрисердечной гемодинамики на кластеры МФА с определением их количества и процентного соотношения. Статистическую значимость различия определяли при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа установлено, что большинство обследуемых составили мужчины – 152 (61,53%) человека. Средний возраст пациентов 1-го кластера составил $50,06 \pm 8,49$ года.

Артериальная гипертензия III стадии в 1-м кластере выявлена у 96,2%, что было выше по сравнению со 2-м кластером – 74,7% ($P_{1-2}=0,0023$). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе у пациентов 2-ого кластера определялось в

50,6%, у больных 1-го кластера – в 5,3% случаев ($p_{2-1}=0,0000$). Перемежающая хромота выявлена у 41,4% пациентов 3-го кластера и у 22,1% 1-го кластера ($p_{3-1}=0,0079$) (табл. 1).

Инфаркт миокарда в анамнезе наблюдался у 53,4% пациентов 1-го кластера. Среди мужчин из числа пациентов 1-го кластера, перенесших ОИМ, элевация сегмента ST выявлена у 38,4% обследованных в сочетании с мерцательной аритмией (20,2%), атерокальцинозом аорты и ее ветвей (16,2%).

Таблица 1

Показатель	Артериальная гипертензия и острые сосудистые события высокого риска в сочетании с МФА			Уровень P
	1-й кластер (n=131)	2-й кластер (n=87)	3-й кластер (n=29)	
Средний возраст, год	50,06±8,49	48,42±9,86	55,06±4,11	-
Пол, мужчины / женщины	99/32	38/49	17/12	-
Артериальная гипертензия II стадии	-	11 (12,6%)	17 (58,6%)	$P_{2-1}=0,0000$ $P_{3-1}=0,0000$ $P_{3-2}=0,0000$
Артериальная гипертензия III стадии	126 (96,2%)	65 (74,7%)	12 (41,4%)	$P_{1-2}=0,0023$ $P_{2-3}=0,0000$ $P_{1-3}=0,0000$
Инфаркт миокарда в анамнезе	70 (53,4%)	-	-	$P_{1-2}=0,0000$ $P_{1-3}=0,0000$
ОНМК в анамнезе	7 (5,3%)	44 (50,6%)	-	$P_{1-3}=0,0081$ $P_{2-1}=0,0000$ $P_{2-3}=0,0000$
Перемежающая хромота	29 (22,1%)	20 (23,0%)	12 (41,4%)	$P_{2-1}=0,1985$ $P_{3-1}=0,0079$ $P_{3-2}=0,0083$

2-й кластер больных составили 38 мужчин и 49 женщин. У 74,7% больных была АГ III стадии, которая сочеталась со стабильной стенокардией 2-го ФК в 64,4% случаев, а также в 29,9% – с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ). Средний возраст пациентов составил $48,42 \pm 9,86$ года, однако отмечался достаточно высокий уровень перенесенного инсульта в анамнезе – 50,6%.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) на момент осмотра установлено у 43,7% пациентов, среди них ишемический инсульт выявлен в 39,1%, внутримозговое кровоизлияние – в 18,4% случаев. Геморрагический инсульт у 11,5% обследованных развился в результате аневризмы СМА. Транзиторные церебральные ишемические приступы диагностированы у 20,7% больных, поздний восстановительный период ОНМК – у 11,5%.

Средний возраст больных третьего кластера составил $55,06 \pm 4,11$ года, из них мужчин было 17, женщин – 12. Анализ клинических симптомов и функциональных показателей выявил преобладание АГ II степени с четвертым риском (58,6%), стабильной стенокардии с ФК2 (62,1%), раннего начала ЦВЗ без перене-

сенного инсульта в анамнезе (79,3%), с наличием перемежающей хромоты – 41,4% (табл. 2). Функциональное ЭКГ-исследование установило косонисходящее снижение сегмента ST у 20,7% обследованных лиц, ГЛЖ – у 17,2%, желудочковые экстрасистолы в сочетании с рубцовыми изменениями ЛЖ – у 20,7%.

Проведение УЗДС позволило установить развитие ремоделирования магистральных сосудов. По данным доплероскопии сонных артерий (СА) средняя степень стеноза общей сонной артерии (ОСА) преобладала у больных 1- и 3-го кластеров: $23,28 \pm 17,52\%$ и $35,34 \pm 12,31\%$ справа и $18,89 \pm 14,33\%$ и $24,65 \pm 15,57\%$ слева, что свидетельствовало о тенденции к большей выраженности поражения ОСА в этих группах в сравнении со 2-м кластером ($p_{3-2}=0,0000$), которое более значимо отмечалось справа.

Стенозирующее поражение СА среди больных 2-го кластера выявляли реже, и значимость стенозов была ниже. Однако у 25% исследуемых выявили увеличение ТКМ сонных артерий, составляющее 1,3 мм и более (табл. 3), что расценивали как признак атеросклеротического поражения СА.

Показатель	Ишемическая болезнь сердца у больных МФА			Уровень P
	I кластер 1	II кластер 2	III кластер 3	
Впервые возникшая стенокардия	58 (44,3%)	6 (6,9%)	–	P ₁₋₂ =0,0000 P ₂₋₃ =0,0143 P ₁₋₃ =0,0000
Стабильная стенокардия	52 (39,7%)	38 (43,7%)	18 (62,1%)	P ₂₋₁ =0,1400 P ₃₋₂ =0,0075 P ₃₋₁ =0,0006
Прогрессирующая стенокардия	82 (62,6%)	–	–	P ₁₋₂ =0,0000 P ₁₋₃ =0,0000
Нестабильная стенокардия	54 (41,2%)	–	–	P ₁₋₂ =0,0000 P ₁₋₃ =0,0000
Стенокардия III ФК	84 (64,1%)	15 (17,2%)	–	P ₁₋₂ =0,0000 P ₂₋₃ =0,0000 P ₁₋₃ =0,0000

Таблица 3

Показатель	Показатели гемодинамики сонных артерий у больных с МФА			Уровень значимости P
	1-й кластер (n=131) 1	2-й кластер (n=87) 2	3-й кластер (n=29) 3	
Правая ОСА				
ТКИМ, мм	1,123±0,185	1,049±0,230	1,200±0,065	P ₁₋₂ =0,0132 P ₃₋₁ =0,3374 P ₃₋₂ =0,0060
Наличие атеросклеротической бляшки	57 (43,5%)	19 (21,8%)	23 (79,3%)	P ₁₋₂ =0,0000 P ₃₋₁ =0,0001 P ₃₋₂ =0,0000
Стеноз по диаметру, %	23,28±17,52	15,29±10,41	35,34±12,31	P ₁₋₂ =0,0000 P ₃₋₁ =0,0028 P ₃₋₂ =0,0000
Кровоток магистральный, %	102 (77,8%)	60 (68,9%)	6 (20,7%)	P ₁₋₂ =0,0019 P ₁₋₃ =0,0000 P ₂₋₃ =0,0000
Степень стеноза >30%	64 (48,87%)	16 (18,39%)	17 (58,62%)	P ₁₋₂ =0,0000 P ₃₋₁ =0,0022 P ₃₋₂ =0,0000
Левая ОСА				
ТКИМ, мм	1,123±0,187	1,067±0,205	1,221±0,041	P ₁₋₂ =0,0094 P ₃₋₁ =0,0810 P ₃₋₂ =0,0000
Наличие атеросклеротической бляшки	42 (32,1%)	14 (16,1%)	17 (58,6%)	P ₁₋₂ =0,0001 P ₃₋₁ =0,0002 P ₃₋₂ =0,0000
Стеноз по диаметру, %	18,89±14,33	15,66±9,23	24,65±15,57	P ₁₋₂ =0,2851 P ₃₋₁ =0,0695 P ₃₋₂ =0,0000
Кровоток магистральный, %	106 (80,9%)	67 (77,0%)	12 (41,3%)	P ₁₋₂ =0,0030 P ₁₋₃ =0,0000 P ₂₋₃ =0,0000
Степень стеноза >30%	57 (43,52%)	13 (14,91%)	11 (37,93%)	P ₁₋₂ =0,0000 P ₁₋₃ =0,0036 P ₃₋₂ =0,0000

Примечание. ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; ОСА – общая сонная артерия.

Значения ТКИМ коррелировали с показателями средней степени стеноза ОСА ($r=0,87$ справа; $r=0,81$ слева, $p=0,0000$). Вместе с тем менее значимое стенозирование артериального русла было в правой ОСА у больных 2-го кластера и составило в среднем $15,29\pm 10,41\%$. Максимальная степень стеноза $35,34\pm 12,31\%$ наблюдалась у больных 3-го кластера.

Наличие атеросклеротической бляшки правой ОСА выявлялось преимущественно среди пациентов 3-го кластера и составило $79,3\%$, при этом статистически значимое различие выявлено между 3-м и 2-м кластерами ($p=0,0000$), а также между 3- и 1-м кластерами ($p=0,0001$). В левой ОСА наличие атероскле-

ротической бляшки также преобладало среди больных 3-го кластера – $58,6\%$, что статистически значимо превышало по сравнению со 2- ($16,1\%$) и 1-м ($32,1\%$) кластерами ($p_{3-2}=0,0000$; $p_{3-1}=0,0002$).

Основные эхокардиографические показатели представлены в табл. 4. У пациентов 2-го кластера фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила $62,23\pm 4,75\%$, 3-го кластера – $60,89\pm 3,05\%$, что было расценено как состояние относительно сохранной сократительной способности миокарда и инотропной функции сердца.

У больных 1-го кластера размеры левых отделов сердца в относительных показателях

оказались больше, чем во 2-ом и 3-ем кластерах (дилатация ЛП – 34 (26%), дилатация ЛЖ – 14 (10,7%). Наблюдалось значительное увеличение размеров левого предсердия у больных 1-го кластера (48,44±9,35 мм), что косвенно свидетельствует о повышении давления наполнения и относительном снижении сократительной функции ЛЖ.

Соответственно изменению размеров ЛЖ увеличивался остаточный объем в фазу диастолы, преимущественно у обследованных 3-го кластера (диастолическая дисфункция 1-

го типа – 58,6% ($p_{4,3}=0,0031$). Диастолическая дисфункция 2-го типа преобладала в 1- (22,9%) и 3-м (20,7%) кластерах. Это сочеталось с дилатацией ЛП и максимальной степенью стеноза >30% ОСА. Кроме того, у пациентов 3-го кластера определялись относительное увеличение размеров отверстия клапана аорты (36,65±2,64 мм) и диаметр восходящей аорты (38,07±3,11 мм), что с учетом сохранения нормальных значений ФВ свидетельствует об умеренно выраженной диастолической дисфункции ЛЖ (табл. 4).

Таблица 4

Показатель	Показатели внутрисердечной гемодинамики при МФА				Уровень P
	Группа контроля (n=60) 1	I кластер (n=131) 2	II кластер (n=87) 3	III кластер (n=29) 4	
Диаметр отверстия АК, мм	28,62±4,42	33,87±3,83	32,93±3,15	36,65±2,64	$P_{2,3}=0,1118$ $P_{4,2}=0,0000$ $P_{2,3,4}=0,0000$
Межжелудочковая перегородка, мм	9,88±1,12	11,76±1,67	11,77±2,72	12,19±1,55	$P_{2,3,4}=0,0000$ $P_{4,2}=0,0121$ $P_{4,3}=0,0125$
Задняя стенка ЛЖ, мм	9,79±1,23	10,94±1,24	11,01±2,61	11,17±1,01	$P_{2,1}=0,0025$ $P_{4,2}=0,0031$ $P_{4,3}=0,0059$
ФВ, %	65,31±2,51	57,41±7,63	62,23±4,75	60,89±3,05	$P_{3,2}=0,0000$ $P_{3,4}=0,1832$ $P_{4,2}=0,0229$
Диастолическая дисфункция 1 типа	–	73 (55,7%)	31 (35,6%)	17 (58,6%)	$P_{2,3}=0,0035$ $P_{4,2}=0,1247$ $P_{4,3}=0,0031$
Диастолическая дисфункция 2 типа	–	30 (22,9%)	1 (1,1%)	6 (20,7%)	$P_{2,3}=0,0000$ $P_{4,2}=0,5270$ $P_{4,3}=0,0000$
Дилатация ЛЖ	–	14 (10,7%)	–	–	$P_{2,1}=0,0000$ $P_{2,3}=0,0000$ $P_{2,4}=0,0000$
Дилатация ЛП	–	34 (26,0%)	15 (17,2%)	6 (20,7%)	$P_{2,3}=0,1779$ $P_{4,2}=0,5270$ $P_{4,3}=0,5637$

Перегрузка правых отделов сердца была сопоставима с гипертрофией межжелудочковой перегородки (МЖП), средняя толщина которой был выше также у лиц 3-го кластера (12,19±1,55 мм рт. ст.). Она сочеталась с диастолической дисфункцией 1-го типа и степенью стеноза ОСА. Диастолическая дисфункция левого желудочка и перегрузка правого желудочка отразились у больных этой группы развитием умеренной дилатации левого предсердия, которая в средних величинах составила 20,7%.

Заключение

У пациентов до 60 лет взаимовлияние коморбидного фона и МФА изменяет их клиническую картину, характер течения, увеличивает количество осложнений, сопряженных с развитием ремоделирования магистральных артерий и нарушений внутрисердечной гемодинамики. 1-й кластер МФА сопровождался артериальной гипертензией III стадии в сочетании с нестабильной стенокардией, перене-

сенным инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, сопряженными со стенозирующим поражением сонных артерий, дилатацией левого предсердия, диастолической дисфункцией левого желудочка 2-го типа.

Для 2-го кластера характерны острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения, МФА также преимущественно протекал с наличием АГ III стадии. Данные патологии сочетались в основном со стабильной стенокардией 2-го ФК и с гипертрофией левого желудочка. При этом стенозирующее поражение сонных артерий среди них выявляли реже и значимость стенозов была ниже, однако у 25% исследуемых выявили увеличение ТКМ сонных артерий, составляющее 1,3 мм и более, что расценивали как признак атеросклеротического поражения сонных артерий.

3-й кластер характеризуется гемодинамической ишемией с клинической манифестацией сосудистого поражения нижних ко-

нечностей: выявлено преобладание АГ II степени, стабильной стенокардии с ФК2, раннего начала ЦВЗ без перенесенного инсульта в анамнезе с наличием перемежающейся хромоты. Данные заболевания комбинировались в основном с ростом атеросклеротических бляшек, диастолической дисфункцией 1-го типа, дилатацией восходящей аорты и гипертрофией межжелудочковой перегородки.

Ранняя диагностика МФА позволит не только оценить выраженность каждого из симптомов, но и определить суммарную тяжесть состояния у больных с клинической манифестацией сочетанного сосудистого поражения сердца, головного мозга и нижних конечностей.

Таким образом, раннее выявление гемодинамического ремоделирования сонных артерий и камер сердца ультразвуковым методом с учетом гетерогенной симптоматики МФА необходимо для своевременной оценки риска развития острых васкулярных событий и эффективного выбора соответствующих диагностических стратегий.

Работа выполнена в рамках ПННИ АН РБ, утвержденными распоряжением Правительства РБ от 27 мая 2016г. №547-р «Технологии инновационного развития медицины и здравоохранения для сохранения и укрепления здоровья населения Республики Башкортостан».

Сведения об авторах статьи:

Хасанов Азат Хамитович – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-терапевт ПДО ГБУЗ РБ БСМП. Адрес: 450092, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел.: 8(347)255-22-30.

Давлетшин Рашид Ахметович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Блюхера, 3. Тел.: 8(347)235-32-23.

Карамова Ирина Марсильевна – главный врач ГБУЗ РБ БСМП, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450092, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел.: 8(347)255-44-30.

Кузьмина Зия Сагитовна – к.м.н., зам. главного врача ГБУЗ РБ БСМП. Адрес: 450092, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел.: 8(347)255-44-35.

Гуфранова Ризид Гаязовна – зав. неврологическим отделением ГБУЗ РБ БСМП. Адрес: 450092, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел.: 8(347)255-54-03.

Мехдиев Джамал Исаевич – зав. отделением гнойной хирургии ГБУЗ РБ БСМП. Адрес: 450092, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел.: 8(347)255-54-66.

Какаулина Люция Назифовна – зав. отделением ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ РБ БСМП. Адрес: 450092, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел.: 8(347)255-21-66.

ЛИТЕРАТУРА

1. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы риска отдаленной смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / М.В. Зыков [и др.] // Атеросклероз. – 2012. – Том 7(2). – С. 11-17.
2. U-King-Im, J.M. Carotid-artery imaging in the diagnosis and management of patients at risk of stroke. / U-King-Im J.M., Young V., Gillard J.H. // Lancet Neurol. – 2009. – N 8(6). – P. 569-80.
3. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / M.W. Lorenz [et al.] // Circulation. – 2007. – N 115. P. 459-467, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875>.
4. Bots, M.L. Lessons from the past and promises for the future for carotid intima-media thickness / M.L. Bots, K. Sutton-Tyrrell // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – N 60. – P. 1599-1604, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.061>.
5. Покровский, А. В. Клиническая ангиология: Руководство для врачей. – В 2-х т. / А. В. Покровский [и др.]. – М.: Медицина, 2004. – Т. 1. – 808 с.
6. Течение перемежающейся хромоты и прогноз больных атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Анализ результатов проспективного наблюдения / А. Л. Комаров [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 9–18.
7. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий (ЕОК/ЕОА). European Heart Journal 2011; 32:1769-1818, doi:10.1093/eurheartj/ehrl58.
8. Сорока, Н.Н. Диагностическая значимость выявления атеросклеротических поражений сонных артерий у лиц пожилого и старческого возраста по результатам ультразвукового исследования: автореф. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 27 с.

REFERENCES

1. Zykov M.V., Zykova DS, Kashtalap VV et al. The Importance of Multifocal Atherosclerosis to Modify the GRACE Mortality Risk Scale in Patients with Acute Coronary Syndrome with ST Segment Elevation. Atherosclerosis.2012, Vol. 7 (2), p. 11-17.
2. U-King-Im, J.M., Young V., Gillard J.H. Carotid-artery imaging in the diagnosis and management of patients at risk of stroke. Lancet Neurol. 2009, Jun; 8 (6): 569-80.
3. Lorenz M.W. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation, 2007, 459,467, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875>.
4. Bots M.L., Sutton-Tyrrell K. Intention of the intima-media thickness. J. Am. Coll Cardiol. 60 (2012) 1599-1604, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.061>.
5. Pokrovsky, AV et al. Clinical Angiology: A Manual for Physicians. In 2 vol. Moscow, Medicine, 2004, vol. 1, 808 p.
6. Komarov AL, Panchenko E. L., Deyev AD. et al. The course of intermittent claudication and the prognosis of patients with atherosclerotic lesions of lower limb arteries. Analysis of the results of prospective observation. Angiology and vascular chir. 2000, vol. 6, No. 2, P. 9-18.
7. Recommendations of the European Society of Cardiology and the European Society of Atherosclerosis for the Treatment of Dyslipidemia (ЕОК / ЕОА). European Heart Journal. 2011; 32: 1769-1818, doi: 10.1093 / eurheartj / ehr158.
8. Soroka, N.N. Diagnosticheskaya znachimost' vyyavleniya ateroskleroticheskikh porazhenij sonnyh arterij u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta po rezul'tatam ultrazvukovogo issledovaniya (Diagnostic significance of the detection of atherosclerotic lesions of carotid arteries in elderly and senile patients by the results of ultrasound examination): avtoref. ... kand. med. nauk, St.-Petersburg, 2006, 27 p.

М.Р. Бадиков^{1,2}, В.В. Плечев², И.Ш. Сагитов¹, Е.А. Бадикова^{1,2}, Н.Ш. Загидуллин^{2,3}
**АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ И ОСОБЕННОСТИ КОРОНАРНОГО
КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ СЛАБОСТИ
СИНУСОВОГО УЗЛА И ИМПЛАНТИРОВАННЫМ
ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ**

¹ГБУЗ РБ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа

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

Синдром слабости синусового узла (СССУ) является относительно редким синдромом, характеризующимся симптомами гипоперфузии тканей и проявлениями на электрокардиограмме. При имплантации в отдаленном периоде возможно развитие хирургических осложнений, вызывают интерес особенности коронарного кровоснабжения при СССУ. Целью исследования был анализ хирургических осложнений у пациентов с СССУ и установленным электрокардиостимулятором (ЭКС), проживающих в Республике Башкортостан.

У этих больных (n=610) оценены хирургические осложнения за период 39,7±0,8 месяца, а также у части больных (n=156) проанализированы особенности коронарного кровоснабжения. При имплантации ЭКС осложнения встречались в 10,4% случаев, чаще всего это были гематома ложа ЭКС (n=18, 2,9%), пейсмерный синдром (n=10, 1,6%), дисфункция ЭКС (n=9, 1,4%) и пролежень ЭКС (n=8, 1,3%). При имплантации ЭКС в зависимости от типа стимуляции чаще встречались осложнения при типах VVI (9,9%) и DDD (9,3%), реже при типе AAI (8,8%). При коронароангиографиях чаще определялось поражение передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) (n=50, 32,1%), реже – правой коронарной артерии (ПКА) (n=41, 26,3%), ещё реже – огибающей артерии (ОА) (n=33, 21,2%) и реже всего – ствола левой коронарной артерии (ЛКА) (n=8, 5,1%). При брадикардии чаще поражалась ПМЖВ (n=36, 33%), при синоатриальной (СА) блокаде 2 – ПМЖВ и ПКА (6, 33%), а в объединенной группе пациентов с СА-блокадой и отказом СА-узла - ПКА (9, 36%).

Таким образом, установлено, что чаще определялись хирургические осложнения при имплантации ЭКС типа VVI и поражение ПМЖА по данным проведения коронароангиографий.

Ключевые слова: синдром слабости синусового узла, хирургические осложнения, кровоснабжение, электрокардиостимулятор.

M.R. Badykov, V.V. Plechev, I.Sh. Sagitov, E.A. Badykova, N.Sh. Zagidullin
**ANALYSIS OF COMPLICATIONS AND FEATURES OF CORONARY
BLOOD SUPPLY IN PATIENTS WITH SICK SINUS SYNDROME
AND IMPLANTED PACEMAKER**

Sick sinus syndrome (SSS) is a relatively seldom disease characterized by symptoms of tissue hypoperfusion and manifestations on the electrocardiogram. During implantation in the long-term period surgical complications may develop. Features of coronary blood supply are also of great interest. The aim of the study was to analyze surgical complications in patients with SSS and implanted pacemakers, living in the Republic of Bashkortostan.

In these patients (n = 61) we analyzed surgical complications over 39,7±0,8 months. In some patients (n=156) features of blood supply were analyzed. After the pacemaker's implantation complications were found in 10,4% of cases, most often hematoma pocket pacemaker (n=18, 2,9%), pacemaker syndrome (n=10, 1.6%), pacemaker dysfunction (n=9, 1.4%) and pacemaker pressure ulcers (n=8, 1.3%) were registered. During pacemaker implantation according to the type of stimulation complications occurred more often in in VVI – 9.9% and in DDD stimulation – 9.3% of cases, less frequently in AAI – 8.8%. CAG revealed left artery descendens (LAD) stenosis in 32.1% of causes, right coronary artery (RCA) in 26.3%, CA in 21.2% and RCA trunk in 5.1%. In bradycardia LAD were more often stenosed (36.33%), sinoatrial block II - LAD and RCA (6.33%), sinoatrial block III degree and node failure - LAD and RCA (9.36%).

Thus, it was established, that after the pacemaker's implantation complications were found most often in VVI stimulation and CAG revealed left artery descendens stenosis in most cases.

Key words: sick sinus syndrome, surgical complications, blood supply, pacemaker.

Синдром слабости синусового узла (СССУ) является патологическим состоянием, при котором происходит генерация потенциала действия клетками синоатриального узла (САУ), который не соответствует физиологическим требованиям организма [1,3]. В качестве внутренних причинных факторов выделяют идиопатические дегенеративные заболевания и ишемическая болезнь сердца. Кроме того, многочисленные инфекционные, воспалительные, инфильтративные процессы также приводят к дегенеративным изменениям синусового узла и проводящей системы сердца. В качестве внешних причинных факторов важнейшее значение имеют влияние лекарствен-

ных препаратов и нейрокардиальные рефлекторные влияния [5,22]. Основным методом лечения СССУ считается имплантация ЭКС, который может быть однокамерным с предсердной или желудочковой стимуляциями или двухкамерной стимуляцией [9,19]. До настоящего времени в доступной литературе не было сведений о долгосрочном анализе неблагоприятных хирургических осложнений имплантации ЭКС при СССУ, а также об особенностях кровоснабжения при этом синдроме.

Диагноз СССУ выставляется при наличии симптомов ишемии и гипоперфузии органов и прежде всего головного мозга с брадикардией и/или тахикардией [5,22]. При этом

должны присутствовать как жалобы и клинические симптомы, так и соответствующие изменения на электрокардиограмме (ЭКГ).

Выраженная брадикардия, включая СА-паузы длительностью 3 и более секунд, не является диагностически значимой без соответствующих клинических симптомов. К СССУ относят синусовую брадикардию, остановку СА-узла и СА-блокаду. СА-блокаду подразделяют на СА-блокаду I степени (удлинение времени СА проведения), СА-блокаду II степени тип I (прогрессивное увеличение времени СА-проведения с последующей блокадой импульса в СА-зоне) и тип II (периодическое блокирование импульсов в СА-зоне без предшествующего увеличения времени СА-проведения), а так же далекозашедшую СА-блокаду II степени (блокирование каждого второго или нескольких синусовых импульсов подряд); и СА-блокаду III степени (полная блокада СА проведения с отсутствием возбуждений предсердий из СУ) [5,22].

Целью исследования было изучение непосредственных и отдаленных хирургических осложнений имплантации ЭКС, а также особенностей кровоснабжения миокарда у пациентов с СССУ и имплантированным кардиостимулятором.

Материал и методы

Дизайн исследования – сплошное нерандомизированное проспективное без контрольной группы.

В настоящей работе выделялись следующие группы пациентов с СССУ в зависимости от классификации:

1. Синусовая брадикардия, в эту группу также вошли пациенты с хронотропной недостаточностью (n=353).

2. СА-блокада 2-й степени (n=122);

3. СА-блокада 3-й степени и отказ САУ (n=117). В связи со сложностью неинвазивной диагностики СА-блокады 3-й степени и отказа САУ пациенты были объединены в одну группу.

4. Синдром тахи-брадикардии (n=18).

Основным методом диагностики СССУ было холтеровское мониторирование (ХМТ). В некоторых случаях использовались чрепсцеводная электрокардиостимуляция (ЧП ЭКС) и эндокардиальное электрофизиологическое исследование с медикаментозной денервацией. Среди обследованных были пациенты, поступившие в экстренном порядке с зафиксированной на ЭКГ брадикардией, СА-блокадой или отказом СА-узла при наличии соответствующих клинических проявлений.

Имплантация ЭКС производилась в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГБУЗ РКЦ г. Уфы. Были отслежены следующие осложнения после оперативного лечения: пролежень, свищ и дислокация электродов, нагноение ложа ЭКС, пейсмерный синдром, дисфункции электродов и ЭКС, гематома ложа ЭКС, блокада выхода.

Статистический анализ был проведен с помощью программы “Statistica 10.0”. Данные представлены в виде средних значений (M) и ошибки средней квадратичной (m). В качестве статистических критериев для определения различий в группах использовался непараметрический тест Манна–Уитни, статистически значимыми различия признавались при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Демографическая характеристика пациентов с СССУ и наличие сопутствующей патологии у них представлены в табл. 1.

Таблица 1

Демографическая характеристика и наличие сопутствующей патологии у пациентов с СССУ

Параметр	Показатель
Количество пациентов, n	610
Возраст, лет	69,2±1,48
М/Ж, n	272/348
Гипертоническая болезнь	498 (81,6 %)
Ишемическая болезнь сердца	593 (97,2 %)
Сахарный диабет 2 типа	53 (8,7 %)
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	193 (31,6 %)
Инфаркт миокарда в анамнезе	63 (10,3 %)
ХСН 0	9 (1,4 %)
ХСН I	502 (82,3 %)
ХСН 2А	98 (16 %)
ХСН 2Б	1 (0,16 %)

Основные параметры имплантированных ЭКС и ритма сердца представлены в табл. 2. В большинстве случаев имплантировался ЭКС в режиме стимуляции DDD (n=352, 57,7%) и AAI (n=137, 22,5 %).

Таблица 2

Параметры ЭКС, установленных у пациентов с СССУ

Режим стимуляции	Количество
AAI	137 (22,5 %)
DDD	352 (57,7 %)
VVI	121 (19,8 %)

Хирургические осложнения после имплантации ЭКС отслеживались посредством регулярных визитов пациентов в клинику, телефонных контактов и анализа данных в системе «Промед» (табл. 3).

Время наблюдения составило более 3-х лет (39,7±0,8 мес.). Проводился анализ хирургических осложнений в зависимости от типа ЭКС. Чаще всего из ранних осложнений встречалась гематома ложа ЭКС (n=18, 2,9%),

из отдаленных осложнений чаще встречались пейсмекерный синдром (n=10, 1,6%), дисфункция ЭКС (n=9, 1,4%) и пролежень ЭКС (n=8, 1,3 %). Реже всего регистрировались

свищ электродов (n= 2, 0,3 %) и нагноение ложа (n= 3, 0,5%), осложнений в виде блокады выхода из регистра у пациентов не наблюдалось (0 %).

Таблица 3

Параметр	Брадикардия	СА II степени	СА III степени + отказ СА узла	Тахи-брадикардия	Всего осложнений
Количество, n (%)	353 (57,8)	122 (19,8)	117 (19)	18 (2,9)	610(100)
Время наблюдения, мес.	40,9±1,0	32,7±2,5	33,9±2,0	41,7±4,4	39,7±0,8
Пролежень электродов	3 (0,84%)	1(0,82%)	1 (0,86%)	0	5 (0,8%)
Свищ электродов	2 (1,68%)	0	0	0	2 (0,32%)
Дислокация электродов	5 (4,2%)	0	0	0	5 (0,8%)
Нагноение ложа ЭКС	2 (1,68%)	1 (0,82%)	0	0	3 (0,49%)
Пролежень ЭКС	6 (1,68%)	2 (1,64%)	0	0	8 (1,3%)
Пейсмекерный синдром	8 (2,24%)	1 (0,82%)	0	1 (5,6%)	10 (1,6%)
Дисфункция электродов	4 (1,12%)	0	0	0	4 (0,65%)
Дисфункция ЭКС	5 (4,2%)	0	4 (3,44%)	0	9 (1,4%)
Гематома ложе ЭКС	10 (2,8%)	4 (3,28%)	3 (2,58%)	1 (5,6%)	18 (2,9%)
Всего...	45 (12,6%)	9 (7,38%)	7 (5,74%)	2 (11,2%)	64 (10,4%)

Далее был проведен анализ осложнений в зависимости от типа СССУ и типа установленного ЭКС. Чаще всего осложнения определялись при синусовой брадикардии (n= 45, 12,6%) и при синдроме тахи-брадикардии (n= 2, 11,2%). При СА-блокаде 2-й степени регистрировались осложнения с частотой 7,38%, при СА-блокаде 3-й степени – 5,74%.

При анализе частоты хирургических осложнений чаще регистрировались осложне-

ния при установке ЭКС в режиме DDD (n= 31, 9,3%), на втором месте – при стимуляции в режиме VVI (n=21, 9,87%) и реже всего – при AAI стимуляции (n=12 8,8%) (табл. 4).

При этом чаще всего при AAI определялась дисфункция ЭКС (3,6 %). При установке DDD чаще встречались гематома ложа ЭКС (4,7%) и пролежень ЭКС (3,6%), а при VVI – пейсмекерный синдром (4,7 %).

Таблица 4

Параметр	AAI	DDD	VVI
Количество пациентов	137 (22,5%)	352(57,7%)	121(19,8%)
Пролежень электродов	1 (0,73%)	4 (1,1%)	0
Свищ электродов	0	1 (0,3%)	1 (0,47%)
Дислокация электродов	0	4 (1,1%)	1 (0,47%)
Нагноение ложа ЭКС	1 (0,73%)	2 (0,6%)	1 (0,47%)
Пролежень ЭКС	0	5 (3,6%)	2(0,47%)
Пейсмекерный синдром	0	0	10 (4,7%)
Дисфункция электродов	1 (0,73%)	2 (0,6%)	1 (0,47%)
Дисфункция ЭКС	5 (3,6%)	3 (0,8%)	1 (0,47%)
Гематома ложе ЭКС	4(2,92%)	10 (4,7%)	1(0,47%)
Всего...	12 (8,76%)	31 (9,3%)	21 (9,87%)

Затем был проведен анализ коронарного кровоснабжения в зависимости от типа СССУ. Коронароангиография была проведена у 156 (25,6%) пациентов (табл. 5). Чаще всего определялось поражение ПМЖА (n=50, 32,1 %), реже – ПКА (n=41, 26,3 %), ещё реже – ОА (n=33, 21,2%) и реже всего – ствола ЛКА (n=8, 5,1%). При брадикардии чаще поражалась ПМЖВ (n=36, 33 %), реже – ПКА (n=25, 23 %) и ОА (n=24, 22 %) и интактными сосуды остались у 19 пациентов (17 %). При СА-блокаде II степени также чаще всего определялось поражение ПМЖВ и ПКА (n=6, 33%), а интактными артерии остались у 2 пациентов (11%). При анализе поражений КА у пациентов объединённой группы с СА-блокадой III степени и отказом СА-узла чаще поражалась ПКА (9, 36%), реже – ПМЖВ (7, 3%) и ОА (5, 20%), а интактными коронарные артерии

остались в 3-х случаях (12 %). При тахи-брадикардии синдроме в 50% случаев (n=3) артерии оказались интактными.

Синдром слабости синусового узла является патологическим состоянием, при котором происходит генерация потенциала действия клетками СА-узла, который не соответствует физиологическим требованиям организма. У таких пациентов высок риск внезапной смерти [5], а СССУ является причиной установки более 50% всех ЭКС [7].

Все осложнения разделяются на острые (возникающие во время процедуры), среднесрочные и долгосрочные, или поздние. Немедленные осложнения составляют гемоторакс (до 1%) и пневмоторакс при пункции подключичной вены. Осложнения, связанные с гематомой ложа ЭКС, составляют 3,5% и чаще встречаются у пациентов, принимающих антикоагулянты.

Поражение коронарных артерий в зависимости от типа СССУ

Показатель	Брадикардия	СА II степени	СА III степени + отказ СА узла	Тахи-брадикардия
Количество пациентов	110	15	25	6
Поражения артерий				
Ствол ЛКА	6 (5%)	1 (6%)	1 (4%)	0
ПКА	25 (23%)	6 (33%)	9 (36%)	1 (16,3%)
ПМЖВ	36 (33%)	6 (33%)	7 (28%)	1 (16,3%)
ОА	24 (22%)	3 (17%)	5 (20%)	1 (16,3%)
Интактные артерии	19 (17%)	2 (11%)	3 (12%)	3 (50%)

В раннем послеоперационном периоде у больных с дисфункцией СА-узла гематома ложа ЭКС составляет 2,9%. Средняя частота осложнений при имплантации ЭКС составляет 12-15% независимо от возраста пациента [15]. Наиболее распространенным осложнением является дислокация электродов, гематома ложа ЭКС, пневмоторакс, пролежни ложа ЭКС, которые вместе составляют более 80% всех осложнений. Синдром ЭКС (пейсмерный синдром), развивается при синусовом ритме и желудочковой стимуляции с ретроградным проведением возбуждения на предсердия. При этом наблюдается АВ-диссинхронизация и сокращение предсердий происходит при закрытых атриовентрикулярных клапанах, что приводит к неблагоприятным гемодинамическим последствиям.

Связь между нарушениями проводимости и поражений коронарных артерий была изучена только в нескольких исследованиях в начале 1970-х годов [11]. Известно, что артерия СА-узла берет начало от ПКА в 55-60% случаев отходит от устья на среднем расстоянии в 1,2 мм (0,2-2,2 мм), со средним диаметром 1,7 мм (1-3 мм). В 40-45% случаев артерия СА-узла является ветвью ЛКА и ее ветвей с диаметром 2,2 мм (2-3 мм). Артерия СА-узла различна по диаметру и длине, и повреждение любой части артерии может вызывать нарушения ритма [11]. Характерно, что на периферии узловой ткани в основном присутствуют гломерулы, представленные капиллярами с околоклеточным расположением, напоминающие кольцо. По данным Lopes A.C. (1998) за кровоснабжение СА-узла ответственна не одна артерия, а целая коллатеральная сеть [20]. Полученные результаты

свидетельствуют о зависимости поражений коронарных артерий и СССУ. В нашем исследовании СССУ вызывало поражение ПМЖА (49%), реже – ПКА (40%) и ОА (32 %). Имея высокий риск повреждения данной артерии в интраоперационном периоде, осложнение данного рода может привести к нарушению коллатеральной циркуляции и последующему послеоперационному развитию наджелудочковых аритмий и дисфункции СА-узла.

Заключение

Таким образом, анализ особенностей коронарного кровоснабжения и хирургических осложнений при СССУ показал, что:

1. При длительном наблюдении осложнения после установки ЭКС встречались в 10,4% случаев, причем чаще всего это были гематома ложа ЭКС (n=18, 2,9%), пейсмерный синдром (n=10, 1,6%), дисфункция ЭКС (n=9, 1,4%) и пролежень ЭКС (n=8, 1,3%).

2. Хирургические осложнения при имплантации ЭКС чаще встречались при стимуляции в режимах VVI (9,9%) и DDD (9,3 %) и реже при AAI (8,8%). В режиме AAI чаще наблюдалась дисфункция ЭКС (3,6 %), при DDD – гематома ложа ЭКС (4,7%) и пролежень ЭКС (3,6%), а при VVI - пейсмерный синдром (4,7 %).

3. При проведении коронароангиографии определялось поражение ПМЖА (32,1 %), ПКА (26,3 %), ОА (21,2%) и ствола ЛКА (5,1%). При брадикардии чаще поражалась ПМЖВ (36, 33 %), при СА блокаде II - ПМЖВ и ПКА (по 33%), при СА-блокаде III степени и отказе СА узла - ПКА (9, 36%), а при тахи-брадикардии в 50 % случаев артерии оказались интактными.

Сведения об авторах статьи:

Бадиков Марат Рифкатович – аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: cvsurgery@mail.ru.

Плечев Владимир Вячеславович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: cvsurgery@mail.ru.

Сагитов Ильдус Шакурович – к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции сердца ГБУЗ РБ РКЦ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Кувыкина, 96. E-mail: dus71@mail.ru.

Бадыхова Елена Альбертовна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: Inurova@mail.ru.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Синдром слабости синусового узла: современное состояние проблемы и его генетические основы / Бадьков М. Р. [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. – 2015. – №. 3. – С. 43-47.
2. Клинические рекомендации по применению электрокардиостимуляторов / Бокерия Л. А. [и др.]. – М., 2010. – 52 с.
3. Загидуллин Н. Ш. Кардиальный пейсмейкерный if-канал, способы его модуляции // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78. – №. 4. – С. 91-94.
4. Синдром слабости синусового узла / В.А. Шульман и др. –СПб., Красноярск, 1995. - 315 с.
5. Медведев М. М. Холтеровское мониторирование в комплексной диагностике синдрома слабости синусового узла // Вестник аритмологии. – 2003. – Т. 32. – С. 24-30.
6. Adan V., Crown L. A. Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome // American family physician. – 2003. – Т. 67. – №. 8. – С. 1725-1732.
7. Association of sick sinus syndrome with incident cardiovascular disease and mortality: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study / A. Alonso [et al.] // PLoS One. – 2014. – Т. 9. – №. 10. – e109662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109662>
8. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome / H. R. Andersen [et al.] // The Lancet. – 1997. – Т. 350. – №. 9086. – С. 1210-1216. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)03425-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)03425-9)
9. Bernstein, A. D. Survey of cardiac pacing and defibrillation in the United States in 1993 / A. D. Bernstein, V. Parsonnet // American Journal of Cardiology. – 1996. – Т. 78. – №. 2. – С. 187-196. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(96\)90394-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(96)90394-X)
10. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes / S. J. Connolly [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2000. – Т. 342. – №. 19. – С. 1385-1391.
11. Variations of the origin of the artery of the sinoatrial node in normal human hearts / L. J. A. DiDio [et al.] // Surgical and Radiologic Anatomy. – 1995. – Т. 17. – №. 1. – С. 19-26.
12. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons / A. E. Epstein [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Т. 51. – №. 21. – С. e1-e62. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.02.032
13. Endorsed by: the European Stroke Organisation (ESO) et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) // European heart journal. – 2011. – Т. 32. – №. 22. – С. 2851-2906. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr211>
14. Death in patients with permanent pacemakers for sick sinus syndrome / G. Flaker [et al.] // American heart journal. – 2003. – Т. 146. – №. 5. – С. 887-893. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00429-0](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00429-0)
15. Israel C. W. Probleme, Komplikationen und Notfälle bei der Schrittmacherimplantation / C.W. Israel, L. Ekosso-Ejangue // Herzschrittmachertherapie+ Elektrophysiologie. – 2015. – Т. 26. – №. 4. – С. 309-319.
16. John R. M. Sinus node and atrial arrhythmias / R. M. John, S. Kumar // Circulation. – 2016. – Т. 133. – №. 19. – С. 1892-1900.
17. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction / G. A. Lamas [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2002. – Т. 346. – №. 24. – С. 1854-1862. DOI: 10.1056/NEJMoa013040
18. Prospective randomized study to assess the efficacy of site and rate of atrial pacing on long-term progression of atrial fibrillation in sick sinus syndrome: Septal Pacing for Atrial Fibrillation Suppression Evaluation (SAFE) Study / C. P. Lau [et al.] // Circulation. – 2013. – С. Circulationaha. 113.001644. <https://doi.org/10.1161/Circulationaha.113.001644>
19. SCN5A and sinoatrial node pacemaker function / M. Lei [et al.] // Cardiovascular research. – 2007. – Т. 74. – №. 3. – С. 356-365. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.01.009>
20. Lopes, A. C. Anatomical and clinical aspects of the blood supply of the sinoatrial node / A. C. Lopes, L. J. A. DiDio, E. Buffolo // Revista da Associação Médica Brasileira. – 1998. – Т. 44. – №. 1. – С. 47-49. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42301998000100009>
21. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death / P. J. Mohler [et al.] // Nature. – 2003. – Т. 421. – №. 6923. – С. 634.
22. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome / J. C. Nielsen [et al.] // European heart journal. – 2011. – Т. 32. – №. 6. – С. 686-696.
23. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease / M. O. Sweeney [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2007. – Т. 357. – №. 10. – С. 1000-1008. DOI: 10.1056/NEJMoa071880
24. Authors/Task Force Members et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) // European heart journal. – 2013. – Т. 34. – №. 29. – С. 2281-2329.

REFERENCES

1. Badykov M. R. et al. Sick sinus syndrome: current state of a problem and its genetic bases. Diary of the Kazan medical school. 2015, №. 3, p. 43-47 (in Russ.).
2. Bokeria L. A. et al. Clinical recommendations about application of electropacemakers, 2010, p. 52 (in Russ.).
3. Zagidullin N.Sh. Cardiac pacemaker I F-channel, ways of his modulation. Therapeutic archive, 2006, vol. 78, №. 4, p. 91-94 (in Russ.).
4. Shulman V. A. et al. Sick sinus syndrome. S.Petersburg, 1995, 135 p. (in Russ.).
5. Medvedev M.M. Holter monitoring in complex diagnostics of a sick sinus syndrome. Messenger of arrhythmology. 2003, vol. 32, p. 24-30 (in Russ.).
6. Adan V., Crown L. A. Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome. American family physician. 2003, Vol. 67, №. 8, p. 1725-1732. (in Eng)
7. Alonso A. et al. Association of sick sinus syndrome with incident cardiovascular disease and mortality: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. PLoS One. 2014, vol. 9, №. 10, e109662. (in Eng)
8. Andersen H. R. et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. The Lancet. 1997, vol. 350, №. 9086, p. 1210-1216. (in Eng)
9. Bernstein A. D., Parsonnet V. Survey of cardiac pacing and defibrillation in the United States in 1993. American Journal of Cardiology. 1996, vol. 78, №. 2, p. 187-196. (in Eng)
10. Connolly S. J. et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. New England Journal of Medicine. 2000, vol. 342, №. 19, p. 1385-1391. (in Eng)
11. DiDio L. J. A. et al. Variations of the origin of the artery of the sinoatrial node in normal human hearts. Surgical and Radiologic Anatomy. 1995, vol. 17, №. 1, p. 19-26. (in Eng)
12. Epstein A. E. et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collabo-

- ration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. Journal of the American College of Cardiology. 2008, vol. 51, № 21, p. e1-e62. (in Eng)
13. Endorsed by: the European Stroke Organisation (ESO) et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal, 2011, vol. 32, № 22, p. 2851-2906. (in Eng)
 14. Flaker G. et al. Death in patients with permanent pacemakers for sick sinus syndrome. American heart journal. 2003, vol. 146, № 5, p. 887-893. (in Eng)
 15. Israel C. W., Ekosso-Ejangue L. Probleme, Komplikationen und Notfälle bei der Schrittmacherimplantation. Herzschrittmachertherapie+ Elektrophysiologie. 2015, vol. 26, № 4. p. 309-319. (in Germany)
 16. John R. M., Kumar S. Sinus node and atrial arrhythmias. Circulation. 2016, vol. 133, № 19, p. 1892-1900. (in Eng)
 17. Lamas G. A. et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. New England Journal of Medicine. 2002, vol. 346, № 24, p. 1854-1862. (in Eng)
 18. Lau C. P. et al. Prospective randomized study to assess the efficacy of site and rate of atrial pacing on long-term progression of atrial fibrillation in sick sinus syndrome: Septal Pacing for Atrial Fibrillation Suppression Evaluation (SAFE) Study. Circulation. 2013, Circulationaha. 113.001644. (in Eng)
 19. Lei M. et al. SCN5A and sinoatrial node pacemaker function. Cardiovascular research. 2007, vol. 74, N 3, p. 356-365. (in Eng)
 20. Lopes A. C., DiDió L. J. A., Buffolo E. Anatomical and clinical aspects of the blood supply of the sinoatrial node. Revista da Associação Médica Brasileira. 1998, vol. 44, № 1, p. 47-49. (in Eng)
 21. Mohler P. J. et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. Nature. 2003, vol. 421, № 6923, p. 634. (in Eng)
 22. Nielsen J. C. et al. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. European heart journal. 2011, vol. 32, № 6, p. 686-696. (in Eng)
 23. Sweeney M. O. et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. New England Journal of Medicine. 2007, vol. 357, № 10, p. 1000-1008. (in Eng)
 24. Authors/Task Force Members et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). European heart journal. 2013/ vol. 34, № 29, p. 2281-2329. (in Eng)

УДК 616.348-007.64(048.8)
© Коллектив авторов, 2018

М.В. Тимербулатов¹, А.В. Куляпин², Д.В. Лопатин², Л.Р. Аитова¹
**ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРФОРАТИВНОГО ДИВЕРТИКУЛИТА
С РАЗВИТИЕМ МЕСТНОГО ОГРАНИЧЕННОГО ПЕРИТОНИТА**

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

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

Дивертикулярная болезнь толстой кишки (ДБТК) встречается у 30% населения. В 10 – 60% случаев ДБТК развиваются осложнения острого воспалительного характера, наиболее частым из которых являются перфорации (27,2%).

Проведен анализ ранней диагностики и методов лечения осложнения дивертикулярной болезни ободочной кишки – перфоративного дивертикулита. В исследуемую группу вошли больные с дивертикулярной болезнью ободочной кишки, осложненной перфоративным дивертикулитом, поступившие на стационарное лечение в ГБУЗ РБ ГКБ № 21 (г. Уфа) за период с 2000 по 2016 гг. В статье обсуждаются вопросы диагностики и варианты как консервативного, так и оперативного лечения пациентов с перфоративным дивертикулитом. Показана возможность консервативного лечения перфоративного дивертикулита, осложненного местным ограниченным перитонитом.

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

M.V. Timerbulatov, A.V. Kulyapin, D.V. Lopatin, L.R. Aitova
**EXPERIENCE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF PERFORATED DIVERTICULITIS WITH DEVELOPMENT
OF THE LOCAL LIMITED PERITONITIS**

Diverticular disease of the colon (DDC) occurs in 30% of population. 10-60% of DDC cases develop complications of acute inflammatory character, the most frequent being perforations (27.2%).

This paper presents the analysis of the results of early diagnostics and treatment of complications of DDC - perforated diverticulitis. The studied group included patients with DDC, complicated with perforated diverticulitis, admitted for in-patient treatment in State Clinical hospital № 21 (Ufa) over the period 2000 to 2016. The issues of diagnosis and both medicinal and surgical treatment of patients with perforated diverticulitis are discussed. The paper shows the possibility of conservative treatment of perforated diverticulitis complicated by local limited peritonitis.

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

Распространенность дивертикулярной болезни толстой кишки (ДБТК) достигает до 30% среди населения всей популяции [1,3,6]. Осложнения острого воспалительного характера в данной группе больных развиваются в 10-

60% случаев [2,5,7]. Наиболее частыми из них являются острый дивертикулит (20%), перфорации (27,2%), кишечные свищи (1-23%), абсцессы [5,9]. В 3,5-4 случаях на 100 тысяч человек в год диагностируется внутрибрюшной аб-

сцесс, или перитонит. Среди причин экстренного хирургического вмешательства перфорация дивертикула находится на четвертом месте после острого аппендицита [7,10].

Смертность при воспалительных осложнениях ДБТК в течение года достигает 9,8% [7,10,11]. Среди причин на первом месте стоит гнойный перитонит (84%), на втором – кишечная непроходимость (80%), на третьем – образование абсцесса (79%) и на последнем – каловый перитонит (44%) [5,11].

В связи с этим актуальным является анализ результатов диагностики и лечения пациентов с воспалительными осложнениями ДБТК, который позволит улучшить результаты лечения и ускорить диагностику больных с данной патологией.

Цель исследования – провести анализ диагностики и лечения пациентов с перфоративным дивертикулитом с развитием местного ограниченного перитонита в условиях ГБУЗ РБ ГКБ № 21 (г. Уфа) за период с 2000 до 2016 гг.

Материал и методы

Поиск информации о пациентах, поступивших в отделение колопроктологии ГБУЗ РБ ГКБ № 21 (г. Уфа) за период с 2000 по 2015 гг., проводился на основании архивных материалов с клиническим кодом «дивертикулярная болезнь» в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10, 1992 г.) с осложнением перфоративный дивертикулит с развитием местного ограниченного перитонита. При анализе учитывались следующие основные характеристики: возраст и пол пациента, количество предыдущих госпитализаций, связанных с дивертикулярной болезнью (ДБ) и осложнениями дивертикулеза; результаты клиничко-диагностического и инструментального обследований; данные консервативного лечения и оперативных вмешательств.

Все больные были госпитализированы в экстренном порядке по направлениям врачей скорой медицинской помощи, амбулаторного звена или переведены из других медицинских организаций, в которых отсутствуют специализированные отделения данного профиля. Диагностика и лечебная тактика при осложненной ДБ основывались на разработанных в клинике протоколах оказания неотложной хирургической помощи. Пациенты дневного стационара или получавшие лечение амбулаторно не рассматривались.

Согласно распределению больных с воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни с 2000 до 2015 гг. были выделены 2 периода: первый с 2000 до 2007 гг. (первый период) и с 2008 по 2015 гг. (второй период).

Полученные результаты обработаны с применением методик математической статистики и использованием пакета программ MS Excel XP, Statistica 6.0. Количественные характеристики групп пациентов представлены как среднее стандартное отклонение. Сравнение групп больных и полученных числовых характеристик проводилось с применением параметрического критерия Стьюдента при соответствии выборок критериям нормального распределения, а при отсутствии нормального распределения – непараметрического критерия Вилкоксона, а также проводился частотный анализ с использованием критерия χ^2 . При этом статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

С перфоративным дивертикулитом с развитием местного ограниченного перитонита в условиях ГБУЗ РБ ГКБ № 21 (г. Уфа) за период с 2000 до 2015 гг. поступили в экстренном порядке 73 больных. Мужчин было 23 (31,5%), женщин – 50 (68,5%).

Распределение больных по периодам наблюдения представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных с перфоративным дивертикулитом, осложненным местным ограниченным перитонитом, по периодам наблюдения

Пациенты	2000-2007 гг.		2008-2015 гг.		Всего	
	N	%	N	%	N	%
Мужчины	13	41,9	10	23,8	23	31,5
Женщины	18	58,1	32	36,2	50	68,5
Итого...	31	42,5	42	57,5	73	100

Как видно из представленных данных, в ГБУЗ РБ ГКБ № 21 за период 2000-2007 гг. находился 31 (42,5%) больной с перфоративным дивертикулитом, осложненным местным ограниченным перитонитом, за период 2008-2015 гг. – 42 (57,5%) пациента из 73.

Статистически значимого увеличения числа пациентов за указанные периоды

наблюдения не отмечено, также отсутствует и статистически значимая разница между количеством мужчин и женщин ($p \geq 0,05$).

Распределение больных по возрасту, полу и периодам наблюдения представлено в табл. 2.

Как видно из представленных данных, все экстренно госпитализированные больные

были в возрастном диапазоне от 30 до 69 лет. В возрасте до 49 лет было 16 (21,9%) больных, с 50 до 69 лет – 57 (78,1%) больных. Увеличение числа больных в возрастной

группе 50-69 лет было статистически значимым ($P \geq 0,05$). Соотношение мужчин и женщин в обеих возрастных группах составило 1:2.

Таблица 2

Возраст, лет	2000-2007 гг.				2008-2015 гг.				Всего	
	М		Ж		М		Ж		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%		
30-49	1	7,7	4	22,8	4	40	7	21,9	16	21,9
50-69	12	92,3	14	77,7	6	60	25	78,1	57	78,1
Итого...	13	41,4	18	58,1	10	23,8	32	76,1	73	100

Перфоративный дивертикулит, осложненный местным ограниченным перитонитом, как первое проявление острого дивертикулита отмечен у 59 (80,8%) больных. У 14 (19,2%) имелся кишечный дискомфорт, по поводу которого больные обследовались амбулаторно или получили лечение по поводу острого дивертикулита.

Длительность заболевания у больных данной группы не превышала 1 года. Анализ анамнеза заболевания больных перфоративным дивертикулитом, осложненным местным ограниченным перитонитом, не выявил статистически значимой разницы между двумя периодами наблюдения.

У всех больных с перфоративным дивертикулитом ободочной кишки, осложненным местным ограниченным перитонитом, отмечались боли в животе и лихорадка.

Распределение клинических проявлений у данной категории больных представлено в табл. 3.

Таблица 3

Клинические проявления у больных с перфоративным дивертикулитом ободочной кишки, осложненным местным ограниченным перитонитом

Клинические проявления		N	%
Боли интенсивные		73	100
Локализация	Правая подвздошная область	2	2,7
	Эпигастральная и мезогастральная области	9	12,3
	Левый боковой канал	15	20,5
	Левая подвздошная область	47	64,4
Напряжение мышц передней брюшной стенки		68	93,2
Симптом Щеткина-Брюмберга		57	78,1
Тошнота		54	73,9
Сухость во рту		46	63,0
Рвота		51	69,8
Задержка стула		36	49,3
Метеоризм		48	65,7
Гипертермия до 38 °С		35	47,9
Гипертермия выше 38 °С		38	52,1
Неустойчивый стул		18	24,6
Дизурические явления		10	13,7

У всех больных с перфоративным дивертикулитом ободочной кишки, осложненным местным ограниченным перитонитом, боль была интенсивной. У большинства больных они локализовались в левой подвздошной

области – у 47 (64,4%), по ходу левого бокового канала – у 15 (20,5%), в эпигастральной и мезогастральной областях – у 9 (12,3%) и в 2(2,7%) случаях боли локализовались в правой подвздошной области. Характерной особенностью являлось то, что наибольшая болезненность при пальпации соответствовала локализации воспалительного процесса. Иррадиация болей в поясничную область, бедро, промежность выявлена в 17 (23,3%) случаях. Напряжение мышц передней брюшной стенки отмечено у 68 (93,2%) больных, а воспалительный инфильтрат без четких границ – у 72 (98,6%) госпитализированных больных с перфоративным дивертикулитом ободочной кишки, осложненным местным ограниченным перитонитом. Проведенный анализ вышеперечисленных жалоб показывает, что их удельный вес в двух группах больных оставался на одном уровне и разница не была статистически значимой ($p \geq 0,05$).

У всех 73 больных при поступлении отмечалась повышенная температура. Уровень повышения температуры был связан в основном с активностью воспалительного процесса и интенсивностью болевого синдрома.

Результаты сбора анамнеза, жалоб больного при диагностике с перфоративным дивертикулитом ободочной кишки, осложненным местным ограниченным перитонитом, зачастую имели ориентировочное значение, указывающее на наличие активного воспалительного процесса без детальной верификации последнего.

Лабораторное обследование больных включало клинические и биохимические анализы крови, общий анализ мочи. Особое внимание уделялось показателям лейкоцитоза, палочкоядерному сдвигу в лейкоформуле, скорости оседания эритроцитов и наличию С-реактивного белка. Результаты лабораторных исследований представлены в табл. 4.

Анализ результатов лабораторного обследования больных с перфоративным дивертикулитом ободочной кишки, осложненным местным ограниченным перитонитом, пока-

зал, что полученные лабораторные данные указывают на наличие активного воспалительного процесса у данной категории больных без конкретного указания на степень морфологических изменений.

Таблица 4
Результаты лабораторных исследований больных с перфоративным дивертикулитом, осложненным местным ограниченным перитонитом

Показатели	N	%
Количество лейкоцитов от $11-14 \times 10^9$ Ед/л	34	46,6
Количество лейкоцитов 15×10^9 Ед/л и выше	39	53,4
Палочкоядерный сдвиг влево	73	100
СОЭ до 25 мм/ч	28	38,4
СОЭ выше 25 мм/ч	45	61,6

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости являлось обязательным методом исследования при экстренной госпитализации у больных с перфоративным дивертикулитом ободочной кишки, осложненным местным ограниченным перитонитом. Основ-

ными УЗ-признаками перфоративного дивертикулита ободочной кишки, осложненного местным ограниченным перитонитом, являются: наличие локальной болезненности при обследовании датчиком над участком пораженной кишки; утолщение стенки более 5 мм; нечеткость контуров и сглаженность слизистой; замедление или отсутствие перистальтики пораженного сегмента; наличие инфильтрации в прилегающих к дивертикулу тканях или параколической клетчатке; наличие полости с жидкостным или газообразным содержимым; сообщение полости с пораженным дивертикулитом. Немалое значение для ультразвуковой диагностики играют наличие повышенного газообразования в кишечнике и избыточная подкожно-жировая клетчатка передней брюшной стенки, которые препятствуют верификации симптомов. Информативность УЗ-признаков представлена в табл. 5.

Таблица 5

Информативность УЗ-признаков у больных с перфоративным дивертикулитом ободочной кишки, осложненным местным ограниченным перитонитом

УЗ-признаки	2000-2007 гг.		2008-2015 гг.		Всего	
	N	%	N	%	N	%
Локальная болезненность	31	100	42	100	73	100
Утолщение стенки	31	100	42	100	73	100
Нечеткость контуров, сглаженность слизистой, деформация дивертикулов	24	77,4	38	90,5	62	84,9
Отсутствие перистальтики в зоне воспаления	25	80,6	37	88,1	62	84,9
Наличие инфильтрации в прилегающих к дивертикулу тканях или параколической клетчатке	31	100	42	100	73	100
Наличие полости в зоне расположения дивертикулов	29	93,5	40	95,2	69	94,5
Наличие свободной жидкости в брюшной полости в зоне воспаленного дивертикула	28	90,3	39	92,8	67	91,8

Как видно из представленных данных, отсутствие перистальтики в зоне пораженного сегмента и нечеткость контуров, сглаженность слизистой, деформация дивертикулов отмечены в 62 (84,9%) случаях. Характерными признаками, выявленными с помощью ультразвукового исследования у данной категории больных, являлись наличие полости в зоне расположения воспаленного дивертикула – 69 (94,5%) и наличие свободно расположенной жидкости вне кишечной стенки в зоне воспалительного дивертикула – 67 (91,5%).

Обзорная рентгенография органов брюшной полости выполнена у 31 (42,5%) пациента при наличии выраженного болевого синдрома, пальпируемого инфильтрата, мышечного напряжения, высоких показателей количества лейкоцитов и СОЭ. В 26 (35,6%) случаях отмечены признаки повышенной пневматизации кишечника, локального пареза кишечника, а также подозрение на наличие ограниченного жидкостного образования.

Для определения локализации воспалительного процесса и его отношения к участ-

кам ободочной кишки необходимо внутрипросветное контрастирование последней. Проведение рентгенологического исследования (ирригографии) у больных с перфоративным дивертикулитом, осложненным местным ограниченным перитонитом, является опасным, так как введение контраста под давлением может привести к усугублению перфорации и прорыву кишечного содержимого в брюшную полость. Поэтому после оценки состояния больного выполнялись КТ или КТ с контролируемым внутриспросветным введением водного раствора контрастного вещества. Контролируемое внутриспросветное введение контрастного вещества обеспечивает безопасность КТ, предотвращает такое возможное осложнение, как перфорация пораженного участка.

Применение компьютерной томографии с контролируемым внутриспросветным контрастированием и 3D-реконструкцией позволяет в первые сутки у больных с острыми воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни выявить точную локализацию патоло-

гического процесса, степень функционально-морфологических изменений в пораженных дивертикулах и пораженном сегменте кишки и параколической клетчатке, наличие зоны стеноза, размеры воспалительного процесса и размеры престенотического расширения.

В результате клинико-лабораторного и инструментального обследований у 18 (24,6%) из 73 больных с перфоративным дивертикулитом, осложнённым местным ограниченным перитонитом, выставлены показания для проведения экстренной лапароскопии, которая была выполнена в сроки от 4 до

12 часов от момента госпитализации. В 21 (28,6%) случае была начата интенсивная противовоспалительная терапия, спустя 48 часов положительной динамики не наблюдалось и была выполнена диагностическая лапароскопия. В 34 (46,6%) случаях после начатой интенсивной противовоспалительной терапии отмечена положительная динамика, вследствие чего возникла возможность проведения дальнейших диагностических мероприятий.

Распределение больных по локализации перфорации дивертикула и периодам наблюдения представлено в табл. 6.

Таблица 6

Локализация	Периоды наблюдения		Всего	
	2000-2007 гг.	2008-2015 гг.	N	%
Купол слепой кишки	1	1	2	2,7
Поперечно-ободочный отдел	5	4	9	12,3
Нисходящий отдел	7	8	15	20,5
Сигмовидный отдел	18	29	47	69,4
Итого...	31	42	73	100

Увеличение числа госпитализированных больных с данной патологией свидетельствует о тенденции роста. Однако данное увеличение не является статистически значимым ($p \geq 0,05$).

По локализации абсцесса перфоративный дивертикулит, осложненный местным ограниченным перитонитом, может быть внутрибрюшинный, забрюшинный и внутрибрыжеечный. Распределение больных по локализации абсцесса и периодам наблюдения представлено в табл. 7.

За период с 2008 по 2015 гг. отмечено увеличение на 16,1% числа больных с внутрибрыжеечным расположением абсцесса, однако данное увеличение не было статистически значимым ($p \geq 0,05$).

Перед проведением экстренной или отсроченной операций всегда выполнялась диагностическая лапароскопия. Соотношение лапароскопий перед экстренным или отсроченным оперативными вмешательствами у больных с перфоративным дивертикулитом, осложненным местным ограниченным перитонитом, представлено в табл. 8.

Таблица 7

Локализация процесса	Периоды наблюдения		Всего	
	2000-2007 гг.	2008-2015 гг.	N	%
Внутрибрюшинная	15	14	29	39,7
Забрюшинная	4	5	9	12,3
Внутрибрыжеечная	12	23	35	48,0
Итого...	31	42	73	100

Таблица 8

Локализация процесса	Периоды наблюдения		Всего
	2000-2007 гг.	2008-2015 гг.	
Купол слепой кишки	1	1	2
Поперечно-ободочный отдел	3	1	4
Нисходящий отдел	4	3	7
Сигмовидный отдел	16	10	26
Итого...	24	15	39

За период наблюдения с 2000 до 2007 гг. количество выполненных лапароскопий в экстренном и отсроченном порядке статистически значимо выше ($p \leq 0,05$), что указывает на то, что лапароскопия в данный период наблюдения являлась единственным методом,

позволяющим объективно оценить характер патологического процесса и степень его распространённости.

Характер выполненных экстренных и отсроченных операций, выполненных после проведенной лапароскопии, представлен в табл. 9.

Таблица 9

Вид оперативного вмешательства	Периоды наблюдения		Всего
	2000-2007 гг.	2008-2015 гг.	
Лапаротомия, резекция поражённого участка, колостомия	19	8	27
Лапаротомия, дренирование, колостомия	5	2	7
Лапароскопическое дренирование, колостомия	-	35	5
Итого...	24	15	39

Как видно из представленных данных, за период с 2008-2015 гг. увеличилось число операций, выполненных с применением видеолапароскопии, так как характер поражения и степень распространенности процесса установлены с помощью КТ с внутрисветным контрастированием.

В 34 (46,6%) случаях после экстренной госпитализации начата интенсивная противовоспалительная терапия, спустя 24-36 часов получен положительный ответ. Отмечалось некоторое улучшение состояния больного, уменьшение болевого синдрома, уменьшение мышечного напряжения, снижение гипертермии. Спустя 48 часов назначалось повторное УЗИ органов брюшной полости, и при отсутствии признаков ухудшения больные готовились на КТ с внутрикишечным введением контрастного вещества. Данное исследование

выполнено у 27 пациентов, находившихся на лечении в период с 2008 по 2015 гг.

В 3 случаях перфоративного дивертикулита, расположенного в сигмовидном отделе ободочной кишки и осложненного местным ограниченным перитонитом, гнойная полость была локализована внутрибрюшечно, что обусловило проведения консервативной терапии.

Вид оперативных вмешательств, выполненных за два периода наблюдения, представлен в табл. 10.

Показанием к консервативной терапии являлось наличие перфорации дивертикула с внутрибрюшечным расположением полости, подтвержденное данными КТ с внутрисветным контрастированием, адекватным ответом на проводимую противовоспалительную терапию под контролем УЗИ ОБП.

Таблица 10

Вид оперативных вмешательств, выполненных у больных с перфоративным дивертикулитом, осложненным местным ограниченным перитонитом, после проведенной противовоспалительной терапии

Вид оперативного вмешательства	Периоды наблюдения		Всего	
	2000-2007 гг.	2008-2015 гг.	N	%
Лапаротомия, резекция с анастомозом	-	15	15	48,4
Лапаротомия, резекция с колостомой	5	2	7	22,6
Лапаротомия, дренирование, колостомия	2	3	5	16,1
Лапароскопическое дренирование, колостомия	-	4	4	12,9
Итого...	7	24	34	100

В 15 (48,4%) случаях у больных перфоративным дивертикулитом, осложненным местным ограниченным перитонитом, удалось выполнить резекцию пораженного участка с первичным анастомозом. Данный подход возможен в отделах ободочной кишки, имеющей брыжейку и внутрибрюшечное расположение гнойной полости.

При локализации перфоративного дивертикулита в отделах ободочной кишки, не имеющей брыжейки, наличие выраженных воспалительных изменений за пределами кишечной стенки необходимо выполнять лапаротомию с резекцией пораженного участка и наложения разгрузочной колостомы, лапаротомию или лапароскопию с дренированием брюшной полости и наложением колостомы.

Выводы

1. Перфоративный дивертикулит с развитием местного ограниченного перитонита превалирует в возрастной группе 50-69 лет.

2. Наиболее информативными УЗ-признаками являются локальная болезненность в зоне исследования, утолщение стенки пораженной кишки более 5 мм, наличие инфильтрации в прилегающих к дивертикулу тканях или параколической клетчатке.

3. Наиболее частой локализацией перфорации дивертикула является сигмовидный отдел ободочной кишки – в 64% случаев.

4. Показанием к консервативной терапии являлось наличие перфорации дивертикула с внутрибрюшечным расположением полости, подтвержденное данными КТ с внутрисветным контрастированием.

5. Проведение в ранние сроки рентгенологического обследования (КТ с внутрисветным контрастированием) позволило выявить характер патологического процесса и степень его распространенности и активности и провести дифференцированный подход к выбору метода оперативного лечения.

Сведения об авторах статьи:

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

Куляпин Андрей Владиславович – к.м.н., зав. отделением колопроктологии ГБУЗ РБ ГКБ 21. Адрес: 450071, г. Уфа, ул. Лесной проезд, 3.

Лопатин Денис Валерьевич – врач отделения колопроктологии ГБУЗ РБ ГКБ № 21. Адрес: 450071, г. Уфа, ул. Лесной проезд, 3. E-mail: gkb21_2010@mail.ru.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Болихов К.В. Острые воспалительные осложнения дивертикулярной болезни ободочной кишки (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.В. Болихов. – М.: ГНЦК, 2006. – 25 с.
2. Воробьев, Г.И. Лечебная тактика при дивертикулёзе толстой кишки / Г.И. Воробьев, К.Н. Саламов, Т.А. Насырина // Хирургия. – 1993. – № 10. – С. 46-52.
3. Воробьев, Г.И. Определение границ резекции ободочной кишки при дивертикулёзе / Г.И. Воробьев, К.Н. Саламов, С.И. Ачкасов // Хирургия. – 2001. – № 1. – С. 80-86.
4. Гончарик, И.И. Модель протокола ведения больных с осложнениями дивертикулярной болезни ободочной кишки / И.И. Гончарик // Медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 67-69.
5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов дивертикулярной болезнью ободочной кишки. – М., 2013. – 22 с.
6. Тимербулатов, В.М. Опыт лечения острого дивертикулита толстой кишки / В.М. Тимербулатов, Р.Р. Фаязов, Ш.В. Тимербулатов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – № 3. – С. 54-58.
7. Шельгин, Ю.А. Лапароскопический доступ при плановом хирургическом лечении дивертикулярной болезни / Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, А.И. Москалев // Колопроктология. – 2014. – № 4 (50). – С. 5-13.
8. Etsioni D.A. Diverticulitis in the United States: 1998-2005: changing patterns of disease and treatment / D.A. Etsioni, T.M. Mack, R.W. Bear, A.M. Kaiser // *Ann Surg.* – 2009. – № 249 (2). – С. 210-217.
9. Miangolarra C.J. Divertikulit right colon: khirurgicheskaya important issue / C.J. Miangolarra // *Ann Surg.* – 1961. – № 153. – С. 861-870.
10. Nakaji S. Comparison of etiology of right-sided diverticula in japinees elevating diverticulum on the West / S. Nakaji, K. Danjo, A. Munakata, K. Sugavara, D. Makoley, G. Kernohan, D. Bakster // *Int J kolorektal'nogo Dis.* – 2002. – № 17. – С. 365-373.
11. Pittet O. Recurrent left colonic episodes: more Severe than the initial diverticulitis? / O. Pittet, N. Kotzampassakis, S. Schmidt [et al.] // *World J Surg.* – 2009. – №33(3). – С.547-552.
12. Streyt L.L. The use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases the risk of diverticulitis and diverticular bleeding / L.L. Streyt, YU.L. Lyu, E.S. Khuan, E.L. Dzhiovannuchchi, A.T. Chan // *Gastroenterologii.* – 2011. – № 140 (5). – С. 1427-1433.

REFERENCES

1. Bolihov K.V. Ostrye vospalitel'nye oslozhneniya divertikuljarnoj bolezni obodochnoj kishki (klinika, diagnostika, lechenie) (Acute inflammatory complications of diverticular colon disease (clinic, diagnosis, treatment)). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2006, 25 p.
2. Vorob'ev G.I., Salamov K.N., Nasyrina T.A. Lechebnaja taktika pri divertikuleze tolstoj kishki (Therapeutic strategy in diverticulosis of the colon). *Khirurgija*, 1993, № 10, p. 46-52.
3. Vorob'ev, G.I., Salamov K.N., Achkasov S.I. Opredelenie granits rezektsii obodochnoj kishki pri divertikuleze (Determination of the boundaries of colon resection in diverticulosis). *Khirurgiya*, 2001, № 1, P. 80-86.
4. Lobanov D.S. Model protocols for patients with complications of diverticular disease of the colon. *Journal of Volgograd State Medical University*, 2008, № 1, p. 67-69.
5. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh patsientov divertikulyarnoy bolezni obodochnoj kishki (Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of adult patients with diverticular colon disease). Moscow, 2013, 22 p.
6. Timerbulatov V.M., Fayzov R.R., Timerbulatov Sh.V., Mehdiev D.L., Bagautdinov F.Z., Gareev R.N. Treatment experience of colon diverticulosis. *Bashkortostan medical Journal*. 2009, № 3, С. 54-58.
7. Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Moskaev A.I. Classification of diverticular disease. *Koloproktologia (Coloproctology)*. 2014, № 4 (50), p. 5-13.
8. Etsioni D.A., Mack T.M., Bear R.W., Kaiser A.M. Diverticulitis in the United States: 1998-2005: changing patterns of disease and treatment. *Ann Surg.* 2009, № 249 (2), p. 210-217.
9. Miangolarra C.J. Divertikulit right colon: khirurgicheskaya important issue. *Ann Surg.*, 1961. № 153, p. 861-870.
10. Nakaji S., Danjo K., Munakata A., Sugavara K., Makoley D., Kernohan G., Bakster D. Comparison of etiology of right-sided diverticula in japinees elevating diverticulum on the West. *Int J kolorektal'nogo Dis.* 2002, № 17, p. 365-373.
11. Pittet O., Kotzampassakis N., Schmidt S. et al. Recurrent left colonic episodes: more Severe than the initial diverticulitis? *World J Surg.*, 2009, №33(3), p.547-552.
12. Streyt L.L., Lyu YU.L., Khuan E.S., Dzhiovannuchchi E.L., Chan A.T. The use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases the risk of diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterologii*. 2011, № 140 (5), p. 1427-1433.

УДК 617.551

© Коллектив авторов, 2018

С.В. Соколов¹, В.П. Соколов², Г.Р. Баязитова³, И.З. Салимгареев²,
М.О. Логинов², Д.Р. Мушарапов³, Г.Н. Чингизова³, Ю.Р. Бахтиярова³, М.А. Нартайлаков³
**ЭНДОБИЛИАРНАЯ ХИРУРГИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ**

¹ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа

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

³ФГОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Основной причиной смерти пациентов с механической желтухой является прогрессирование печеночной недостаточности после хирургического вмешательства. Послеоперационная летальность среди пациентов с неопухолевой желтухой

составляет 5,6-6,3%, а среди пациентов с опухолевой желтухой – 10,6 – 25,7%. В статье проведен сравнительный анализ хирургического лечения двух групп больных с синдромом механической желтухи различного генеза. В первую группу вошли пациенты, хирургическое лечение которым проводилось без предварительного рентгеноэндобилиарного вмешательства. Вторую группу составили пациенты, которым предварительно были выполнены рентгеноэндобилиарные вмешательства различного объема. Представленный сравнительный анализ показал, что применение дооперационного дренирования и декомпрессии желчных протоков позволило снизить послеоперационные осложнения с 17 до 9,1%, а летальность – с 11 до 6%. Статью завершает краткое резюме о возможностях рентгеноэндобилиарных технологий в комплексном лечении механической желтухи различного генеза.

Ключевые слова: эндобилиарные вмешательства, механическая желтуха, чрескожная чреспеченочная холангиостомия, чрескожные чреспеченочные рентгеноэндобилиарные вмешательства, дренирование желчных протоков, стентирование желчных протоков, декомпрессия желчных протоков.

S.V. Sokolov, V.P. Sokolov, G.R. Bayazitova, I.Z. Salimgareev,
M.O. Loginov, D.R. Musharapov, G.N. Chingizova, Yu.R. Bakhtiyarova, M.A. Nartaylakov
**ENDOBILIARY SURGERY IN COMPLEX TREATMENT
OF MECHANICAL JAUNDICE**

The main cause of death of patients with mechanical jaundice is the progression of hepatic insufficiency after performing surgical intervention. Postoperative mortality among patients with non-tumorous jaundice is 5.6-6.3%, and among patients with tumorous jaundice – 10.6-25.7%. A comparative analysis of the surgical treatment of two groups of patients with a syndrome of mechanical jaundice of different genesis was carried out. The first group included patients whose surgical treatment was performed without prior X-ray endobiliary intervention. The second group consisted of patients who had previously undergone X-ray endobiliary interventions of various volumes. The presented comparative analysis showed that the use of preliminary drainage and decompression of the bile ducts allowed to reduce postoperative complications from 17% to 9.1%, and lethality – from 11% to 6%. The article ends with a brief summary of the possibilities of x-ray endobiliary technologies in the complex treatment of mechanical jaundice of various genesis.

Key words: endobiliary interventions, mechanical jaundice, percutaneous transhepatic cholangiostomy, percutaneous transhepatic X-ray endobiliary intervention, drainage of bile ducts, stenting of bile ducts, decompression of bile ducts.

На сегодняшний день в абдоминальной хирургии ведение больных механической желтухой (МЖ) сопряжено с решением сложных задач. По данным Э.И. Гальперина с соавт. [2] до 10% населения земного шара страдают данной патологией, в то время как показатель заболеваемости за каждые 10 лет увеличивается примерно в 2 раза. На данный момент актуальность поиска новых путей лечения больных МЖ связана с прогрессирующим ростом желчно-каменной болезни (ЖКБ), опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ), а также с большим количеством осложнений после традиционных методов лечения [8,11,14,15].

Тяжесть клинических проявлений у больных МЖ обусловлена нарушением баланса различных органов и систем, в частности печени и почек. Значение этого дисбаланса настолько велико, что он является определяющим вектором в развитии заболевания и причиной послеоперационных осложнений и летальности. Наличие гнойного холангита значительно ухудшает прогноз этой категории больных. При обтурации желчных путей, холангита и печеночной недостаточности оперативное лечение является весьма рискованным и сопровождается высокой летальностью. Основной причиной смерти больных МЖ является прогрессирование печеночной недостаточности после выполнения хирургического вмешательства [1,3,12,13,16-19].

Послеоперационная летальность среди больных МЖ неопухолевой этиологии со-

ставляет 5,6-6,3%, а у больных с опухолевой этиологией – 10,6-25,7% [5,10].

Хирургические вмешательства при МЖ, холангите и печеночной недостаточности сопряжены с высоким риском развития послеоперационных осложнений и летальностью, достигающей 50%. Отмечено, что показатели послеоперационных осложнений и летальности значительно ниже при операциях, выполняемых после устранения МЖ [2,6,7]. Таким образом, механическая желтуха является urgentным состоянием, требующим проведения срочной декомпрессии билиарной системы [4].

Целью данного исследования является повышение эффективности лечения больных механической желтухой злокачественного генеза органов гепатобилиарной зоны.

Материал и методы

Клинический материал представляет собой результат хирургического лечения 100 пациентов с МЖ, проходивших лечение в ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» до 2009 года, до внедрения чрескожных чреспеченочных рентгеноэндобилиарных вмешательств (ЧЧРЭБВ) (I группа) и 265 больных, перенесших дооперационные ЧЧРЭБВ по поводу МЖ как опухолевого, так и доброкачественного генеза в период с 2009 по 2017 годы (II группа).

Среди пациентов I и II групп (365 человек) было 215 (58,9%) мужчин и 150 (41,1%) женщин, соотношение 1,4:1. Возраст больных находился в диапазоне от 28 до 88 лет (58±12,3 года).

Причины возникновения механической желтухи были различны среди пациентов двух групп. В большинстве случаев – у 245 (67,1%) больных – причиной МЖ были ЖКБ и последствия ее лечения. У 120 (32,9%) пациентов в результате обследования был обнаружен опухолевый процесс, в т.ч. холангиокарцинома (опухоль Клатскина) и метастазы в области ворот печени – у 64 (17,6%) пациентов, рак головки поджелудочной железы – у 53 (14,5%) пациентов, рак желчного пузыря – у 3 (0,8%) обследуемых.

Длительность желтушного периода на момент начала оперативного лечения была в довольно широком временном интервале: от 7 до 40 дней (в среднем $23,5 \pm 3,4$ дня). Уровень

билирубинемии колебался от 89,3 до 557,4 мкмоль/л (в среднем $323,4 \pm 25,6$ мкмоль/л). Все случаи желтухи, включенные в анализ, различались по уровню механического блока желчевыводящих путей. Различия в клинических проявлениях заболевания, диагностической и лечебной тактики определялись тем, на каком уровне протоковой системы локализовалось механическое препятствие желчеоттоку: в проксимальных или в дистальных отделах.

При поступлении у всех пациентов I и II групп отмечались явления печеночной недостаточности, в различной степени выраженности. Выраженность печеночной недостаточности оценивалась в баллах по системе В.Д. Федорова и соавт. [9] (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Балльная оценка признаков, характеризующих печеночную недостаточность

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Длительность желтухи, недели	< 1	1-2	>2
Общий билирубин, мкмоль/л	<100	100-200	>200
Альбумин-глобулиновый коэффициент	>1,2	1,2-0,9	<0,9
Наличие неврологической симптоматики	0	Слегка выраженные нарушения	Выраженная симптоматика (пресопорозное состояние)

Таблица 2

Тяжесть печеночной недостаточности с учетом балльной оценки ее признаков и структура клинических наблюдений

Тяжесть печеночной недостаточности	Сумма баллов	Всего больных	
		п	%
Легкая	4-5	26	7,1
Средняя	6-8	144	39,5
Тяжелая	9-12	195	53,4
Всего...	–	365	100

Все ЧЧРЭБВ у пациентов II группы проводились в рентгенооперационных на ангиографических установках фирмы “General Electric”, оснащенных электронно-оптическим усилителем с высокой разрешающей способностью.

Математико-статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программного пакета Microsoft Office Excel 2007. Рассчитывались средние величины и стандартные отклонения ($M \pm Sd$). Для оценки достоверности различий между сравниваемыми средними применялся критерий Фишера (Z).

Результаты и обсуждение

В I группе больных на момент поступления и начала лечения печеночная недостаточность легкой степени была отмечена в 8 (8%) случаях, средней – в 41 (41%) случае, тяжелой – в 51 (51%) случае.

Структура выполняемых операций у данной группы больных представлена в табл. 3.

После проведения хирургического вмешательства у пациентов I группы различные осложнения возникли у 17 (17%) человек, летальность составила 11%, что в первую очередь было связано с тяжестью печеночной недостаточности.

Во II группе к моменту выполнения чрескожной чрепеченочной холангиостомии (ЧЧХС) легкая степень печеночной недостаточности была выявлена у 18 (6,8%), средняя – у 103 (38,9%), тяжелая – у 144 (54,3%) пациентов.

Вне зависимости от причины, вызвавшей МЖ у пациентов II группы, лечение начиналось с выполнения наружного дренирования желчных протоков. В ряде случаев при наличии легко преодолимой стриктуры желчных путей одновременно выполнялись дилатация стриктуры и формирование наружновнутреннего дренирования. После уменьшения протоковой гипертензии наружное дренирование желчных протоков переводилось в наружновнутреннее.

У 31 (11,7%) пациента с холедохолитиазом после ЧЧХС, санации и декомпрессии желчных путей и предварительной дилатации сфинктера Одди на фоне спазмолитической терапии производили эндоскопическое низведение камней в двенадцатиперстную кишку. Больным с постхолестистэктомическим синдромом при рубцовых стриктурах даже с нитевидным сохранением проходимости, после успешного проведения наружновнутреннего

дренирования ежемесячно выполнялась смена транспеченочного дренажа для формирования гепатодуоденального канала. Смены проводили на протяжении от 6 до 12 месяцев в зависимости от конкретного случая. Пациентам, у

которых не удалось сформировать канал нужного диаметра, выполнялась реконструктивная операция. Восстановить проходимость желчных путей таким образом удалось у 23 пациентов.

Таблица 3

Структура выполненных операций в I группе больных

Нозология	Кол-во пациентов	Кол-во н/о* случаев	Вид и количество операций	Осложнения	П/о** летальность
Желчно-каменная болезнь и последствия ее лечения	65	0	Холецистэктомия – 52 Билиодигестивные анастомозы – 13	15	9
Первичный рак печени, холангиокарцинома (опухоль Клатскина), метастазы в области ворот печени	18	7	Анатомическая резекция печени в объеме Гемигепатэктомии – 5 Билиодигестивные анастомозы в различных модификациях (паллиативные операции) - 6	1	1
Рак поджелудочной железы	16	4	Панкреатодуоденальная резекция – 4 Билиодигестивные анастомозы в различных модификациях (паллиативные операции) – 8	1	1
Рак желчного пузыря	1	0	Расширенная холецистэктомия с одномоментной резекцией печени и лимфаденэктомия - 1	0	0
Всего...	100	11	89	17 (17%)	11 (11%)

*н/о – неоперабельный. ** п/о – постоперационный.

При невозможности восстановления пассажа желчи с помощью эндобилиарных вмешательств дренирование желчных путей было первым этапом подготовки больных к радикальным операциям, что значительно облегчало проведение хирургических вмешательств и уменьшало риск развития осложнений.

При нерезектабельных опухолях у 53 пациентов с МЖ лечение завершали эндобилиарными

вмешательствами. Из них у 37 больных было создано наружновнутреннее дренирование. У 5 осуществлено стентирование желчных протоков. У 7 (2,6%) пациентов II группы после проведения ЧЧХС развились различные осложнения, которые привели к летальному исходу. Структура выполняемых операций у пациентов II группы представлена в табл. 4.

Таблица 4

Структура выполненных операций II группы больных

Нозология	Кол-во пациентов	Кол-во н/о* случаев	Вид и количество операций	Осложнения	П/о** летальность
Желчно-каменная болезнь и последствия ее лечения	177	0	Низведение *** камней в 12-п.к. после ЧЧХС – 31 Формирование*** гепатодуоденального канала – 23 Холецистэктомия – 110 Билиодигестивные анастомозы – 13	20	12
Первичный рак печени, холангиокарцинома (опухоль Клатскина), метастазы в области ворот печени	47	28	Стентирование *** желчных протоков (паллиативные операции) – 5 Анатомическая резекция печени в объеме гемигепатэктомии – 8 Билиодигестивные анастомозы в различных модификациях (паллиативные операции) - 6	2	2
Рак поджелудочной железы	39	25	Панкреатодуоденальная резекция – 6 Билиодигестивные анастомозы в различных модификациях (паллиативные операции) – 8	1	1
Рак желчного пузыря	2	0	Расширенная холецистэктомия с одномоментной резекцией печени и лимфаденэктомия - 2	1	1
Всего...	265	53	194	24 (9,1%)	16 (6%)

*н/о – неоперабельный. ** п/о – постоперационный.

*** – операции, выполненные с помощью рентгенохирургических методов лечения.

Оперативное лечение пациентам II группы проводилось на фоне стабилизации состояния. Печеночная недостаточность при этом не превышала легкой степени. Различные осложнения после оперативного лечения

развились у 24 (9,1%) пациентов, а летальность составила 6% (16 больных) (табл. 4).

Таким образом, применение предварительного дренирования и декомпрессии желчных протоков позволило снизить послеопера-

ционные осложнения с 17 до 9,1% ($Z=2,019$), а летальность – с 11 до 6% ($Z=1,542$).

Выводы

1. Благодаря методике ЧЧРЭБВ значительно улучшаются результаты комплексного лечения больных МЖ. Антеградная декомпрессия желчных путей способствует устранению желтухи, интоксикации организма и приводит к снижению явлений печеночно-почечной недостаточности, а также улучшает функцию печени и создает условия для проведения паллиативных и радикальных оперативных вмешательств.

2. ЧЧРЭБВ являются эффективным, малоинвазивным способом купирования механической желтухи как доброкачественного, так и злокачественного генеза. Антеградные

способы билиарной декомпрессии, выполняемые у больных МЖ, позволяют:

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

Сведения об авторах статьи:

Соколов Сергей Владимирович – врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения РХМДиЛ № 1 ГБУЗ РКЦ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувькина, 96. E-mail: Dr.S.Sokolov@list.ru.

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

Баязитова Гузель Рафаэлевна – аспирант кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ГОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Салимгареев Ильдар Зуфарович – к.м.н., зав. хирургическим отделением №1 ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

Логинов Максим Олегович – зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

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

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

Бахтиярова Юлия Рашитовна – клинический ординатор кафедры рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: yorx_93@mail.ru.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахаладзе, Г.Г. Гнойный холангит: вопросы патофизиологии и лечения // *Consilium medicum*. – 2003. – №1. – С. 3-8.
2. Гальперин, Э.И. Темп декомпрессии желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии / Э.И. Гальперин, А.Е. Котовский, О.Н. Момунова // *Хирургия*. – 2011. – №8. – С. 33-40.
3. Хирургическое лечение больных механической желтухой опухолевой этиологии / М.В. Данилов [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1997. – Т.2, №1. – С. 110-116.
4. Эндобилиарная интервенционная онкорadiология / Б.И. Долгушин [и др.]. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 224 с.
5. Ившин В.Г. Чрескожные диагностические и лечебные вмешательства у больных механической желтухой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 49 с.
6. Кононенко, С.Н. Диагностика механической желтухи и пути повышения эффективности мини-инвазивных технологий, направленных на ее ликвидацию / С.Н. Кононенко, С.В. Лимончиков // *Хирургия*. – 2011. – № 9. – С. 4-10.
7. Кулезнева, Ю.В. Тактика антеградной билиарной декомпрессии при механической желтухе опухолевого генеза / Ю.В. Кулезнева, Р.Е. Израйлов, В.И. Капустин // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.Н. Пирогова*. – 2010. – Т. 5, №2. – С. 39-42.
8. Минимально инвазивные операции на внепеченочных желчных протоках / А.И. Лобаков [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2002. – Т.7, № 2. – С. 58-63.
9. Хирургическое лечение рака общего печеночного протока / В.Д. Федоров [и др.] // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2000. – № 2. – С. 13 – 16.
10. Эффективность применения гепатопротектора Гептрал в комплексном лечении больных механической желтухой / М.А. Нартайлаков [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2009. – № 8. – С.102-107.
11. Сравнительная оценка лапароскопической и мини-лапаротомной холецистэктомии / В.Е. Оловянный [и др.] // *Материалы VIII Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии (Москва, 2005)*. Эндоскопическая хирургия. – 2005. – №1. – С. 97.
12. Миниинвазивные хирургические методы лечения желчнокаменной болезни и ее осложнений / В.М. Тимербулатов [и др.] // *Пермский медицинский журнал*. – 2012. – Т.29, № 2. – С. 38-46.
13. Тимербулатов, В.М. 10-летний опыт минимально-инвазивного хирургического лечения желчно-каменной болезни и ее осложнений / В.М. Тимербулатов, Р.М. Гарипов, А.Г. Хасанов // *Эндоскопическая хирургия*. – 2009. – Т.15, № 1. – С. 141-143.
14. Малоинвазивные вмешательства в лечении механической желтухи / О.С. Шкроб [и др.] // *Хирургия им. Н.И. Пирогова*. – 1998. – № 9. – С. 31-36.
15. Effectiveness of the Ultraflex Diamond stent for the palliation of malignant biliary obstruction / J. Ahmad [et al.] // *Endoscopy*. – 2002. – Vol.34, N 10. – P. 793-796.
16. Graham A. The use of Smarter stents in patients with biliary obstruction / A. Graham, T. Sabharwal, A. Adam // *Clin. Radiol*. – 2004. – Vol. 59, N 3. – P. 288-291.

17. Intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: selective or routine? / F. Piacentini [et al.] // G Chir. – 2003. – Vol. 24, N4. – P. 123-128.
18. Raj P.K. Laparoscopic cholecystojejunostomy: a technical application in unresectable biliary obstruction / P.K. Raj, P. Mahoney, C. Linderman // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 1997. – Vol. 7, N 1. – P. 47-52.
19. Watanapa P. Recovery patterns of liver function after complete and partial surgical biliary decompression / P. Watanapa // Am. J. Surg. 1996. – Vol. 171, N 2. – P. 230-234.

REFERENCES

1. Ahaladze G.G. Gnojnyj holangit: voprosy patofiziologii i lechenija (Purulent cholangitis: questions of pathophysiology and treatment). Consilium medicum, 2003, № 1, p. 3-8. (In Russ)
2. Gal'perin, Je.L., Kotovskij A.E., Momunova O.N. Temp dekompressii zhelchnyh protokov pri mehanicheskoj zheltuhoj opuholevoj jetiologii (the Rate of decompression of the bile ducts in obstructive jaundice of neoplastic etiology) Hirurgija, 2011, № 8, p. 33-40. (In Russ)
3. Danilov M.V. et al. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh mehanicheskoj zheltuhoj opuholevoj jetiologii (Surgical treatment of patients with mechanical jaundice of tumor etiology) Annaly hirurgicheskoy gepatologii, 1997, vol. 2, № 1, p. 110-116. (In Russ)
4. B.I. Dolgushin et al. Jendobiliarnaja intervencionnaja onkoradiologija (Endobiliary intervention onkarabile). Moscow, Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2004, p.84-85. (In Russ)
5. Ivshin, V.G. Chreskoznyh diagnosticheskie i lechebnye vmeshatel'stva u bol'nyh mehanicheskoj zheltuhoj (Percutaneous diagnostic and therapeutic interventions in patients with mechanical jaundice) Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – M., 2001. – 49 s. (In Russ)
6. Kononenko S.N., Limonchikov S.V. Diagnostika mehanicheskoj zheltuhi i puti povyshenija jeffektivnosti miniinvazivnyh tehnologij, napravlennyh na ee likvidaciju (Diagnosis of mechanical jaundice and ways to improve the efficiency of minimally invasive technologies aimed at its elimination) Hirurgija, 2011, № 9, p. 4-10. (In Russ).
7. Kulezneva, Ju.V., Izrailov R.E., Kapustin V.I. Tactics of antegrade biliary decompression in mechanical jaundice of tumor Genesis. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. – 2010. –Т. 5, №2. – S. 39-42. (In Russ).
8. Lobakov A.I. et al. Minimally Invasive Operations on the Extrahepatic Bile Duct. Annaly hirurgicheskoy gepatologii, 2002, vol.7, № 2, p. 58-63. (In Russ).
9. Fedorov V.D. et al. Hirurgicheskoe lechenie raka obshhego pechenochnogo protoka (Surgical treatment of cancer of the common hepatic duct). Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik", 2000, № 2. P. 13-16 (In Russ).
10. Nartajlakov M.A. et al. Jefferektivnost' primeneniya gepatoprotektora Geptral v kompleksnom lechenii bol'nyh s mehanicheskoj zheltuhoj (The efficacy of hepatoprotective Heptral in the complex treatment of patients with mechanical jaundice) Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija, 2009, № 8, p.102-107. (In Russ).
11. Olovjannyj V.E. et al. Sravnitel'naja ocenka laparoskopicheskoy i minilaparotomnoj holecistektomii (Comparative assessment of laparoscopic and minilaparotomic cholecystectomy) Materialy VIII Vserossijskogo sezda po jendoskopicheskoy hirurgii (Moskva, 2005). Jendoskopicheskaja hirurgija, 2005, №1, p. 97. (In Russ).
12. Timerbulatov V.M. et al. Miniinvazivnye hirurgicheskie metody lechenija zhelchnokamennoj bolezni i ee osloznenij (Mini-invasive surgical methods of treatment of gallstone disease and its complications) Permskij medicinskij zhurnal, 2012, vol. 29, № 2, p. 38-46. (In Russ).
13. Timerbulatov V. M., Garipov R. M., Khasanov A. G. 10-year experience in minimally invasive surgical treatment of cholelithiasis and its complications. Endoscopic surgery, 2009, Vol. 15, № 1, Pp. 141-143. (In Russ).
14. Shkrob O.S. et al. Maloinvazivnye vmeshatel'stva v lechenii mehanicheskoj zheltuhi (Minimally invasive interventions in the treatment of mechanical jaundice) Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. – 1998. – № 9. – S. 31-36. (In Russ).
15. Ahmad J. et al. Effectiveness of the Ultraflex Diamond stent for the palliation of malignant biliary obstruction. Endoscopy, 2002, Vol.34, N 10, P. 793-796.
16. Graham A., Sabharwal T., Adam A. The use of Smarter stents in patients with biliary obstruction. Clin. Radiol., 2004, Vol. 59, N 3, P. 288-291.
17. Piacentini F. et al. Intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: selective or routine? G Chir., 2003, Vol. 24, N 4, P. 123-128.
18. Raj P.K., Mahoney P., Linderman C. Laparoscopic cholecystojejunostomy: a technical application in unresectable biliary obstruction. J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A., 1997. Vol. 7, N 1, P. 47-52.
19. Watanapa P. Recovery patterns of liver function after complete and partial surgical biliary decompression. Am. J. Surg., 1996, Vol. 171, N 2, P. 230-234.

УДК 616.895-01-06-07-08

© С.Н. Стрельник, Т.И. Шишковская, 2018

С.Н. Стрельник, Т.И. Шишковская

КОМОРБИДНОСТЬ БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА И СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ: СТРУКТУРА, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Самара

Высокая распространенность соматических заболеваний среди пациентов с биполярным расстройством (БАР) требует дальнейшего углубления знаний о взаимосвязях аффективной и соматической патологии.

Цель исследования – изучить структуру и клиническое значение соматической коморбидности у пациентов психиатрического стационара с диагнозом биполярное аффективное расстройство.

Изучена сплошная выборка пациентов в количестве 64 человек, госпитализированных в 2016 году в Самарскую психиатрическую больницу с диагнозом БАР (F.32), из них 18 (28%) женщин, 46 (72%) мужчин. Средний возраст пациентов – 45,5±12,1 года.

Коморбидные соматические заболевания встречались у всех изученных пациентов. У каждого пациента отмечалось от 2 до 12 соматических диагнозов, в среднем 6,2±2,98. В структуре хронических соматических заболеваний среди пациентов с БАР были: неврологические – 96% пациентов; кардиологические – 80%; нефрологические – 72%; эндокринные – 52%; гастроэнтерологические – 36%; пульмонологические – 36%; аутоиммунные и аллергические – 28% пациентов; гинекологические – 86% женщин изученной выборки; онкологические заболевания – 12% пациентов; прочие заболевания – 16%.

Наличие соматической патологии у пациентов с БАП в стационарной психиатрической практике обуславливает необходимость принятия многообразных организационных и клинических решений по оказанию помощи, помимо направленных на основное психическое расстройство. Акцент в подготовке врачей и оснащенности стационарной психиатрической службы должен быть ориентирован на выявленную структуру соматической коморбидности. Другими аспектами влияния на клиническую практику являются: соматические заболевания как предпосылка возникновения неотложных состояний; влияние соматической патологии на течение и прогноз БАП; утяжеление за счет аффективных расстройств течения соматической патологии; коморбидные соматические нарушения, являющиеся противопоказанием для назначения психофармакологических препаратов и требующие учета взаимодействия психофармакологических средств с препаратами для лечения соматических заболеваний.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство, БАП, коморбидность, коморбидная соматическая патология, стационарная психиатрическая практика.

S.N. Strelnik, T.I. Shishkovskaya

COMORBIDITY OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER AND SOMATIC PATHOLOGY: STRUCTURE AND CLINICAL IMPORTANCE

High prevalence of somatic diseases among patients with bipolar disorder requires further widening of knowledge about interaction of affective and somatic pathologies

The aim of the research was to study the structure and clinical importance of somatic comorbidity in patients admitted to psychiatric hospital with diagnosis of bipolar affective disorder (BAD).

A continuous sample of 64 patients admitted to Samara Psychiatric Hospital in 2016th year with diagnosis of BAD (F.32) was studied. 18 of them (28%) were female and 46 (72%) – male. Mean age of the patients was 45.5±12.1 years old.

All the patients had comorbid somatic disorders. Each patient had from 2 to 12 somatic diagnoses, 6.2±2.98 on an average. Structure of chronic somatic disorders in patients with BAD was the following: 96% had neurological diseases, 80% had cardiological, 72% – nephrological, 52% – endocrinological, 36% – gastroenterological, 36% – pulmonological, 28% – autoimmune and allergic, 12% – oncological, 16% – other. 86% of the studied women had gynecological diseases.

The most important consequence of present somatic comorbidity in patients with BAD is need for many organizational and clinical decisions in providing medical care, besides the ones aimed at psychopathology. In training doctors and ordering equipment for psychiatric hospitals, points considering the revealed comorbidity structure should be stressed. Another aspects influencing the clinical practice are: somatic disorders as a precondition for emergency conditions; somatic disorders modifying the course and prognosis in BAD and vice versa; somatic comorbidity as a contraindication to for psychopharmacotherapy and as a fact requiring special attention to interaction between the drugs prescribed for treatment of BAD and a comorbid somatic disease.

Key words: bipolar affective disorder, BAD, comorbidity, comorbid somatic disorders, psychiatric hospital treatment.

Высокая распространенность соматических заболеваний среди пациентов с биполярным расстройством (БАП), которая по данным самого крупного на сегодняшний день исследования составляет 58,8% [1], требует дальнейшего углубления знаний о взаимосвязях и взаимовлиянии аффективной и соматической патологий.

Некоторые хронические заболевания встречаются у пациентов с БАП существенно чаще, чем в популяции. По полученным в исследованиях данным [2] для больных БАП в два раза выше риск смерти от сердечно-сосудистых проблем. В группе пациентов с БАП гипертензия встречалась не чаще, чем в общей популяции, но в более молодом возрасте – в среднем на 4-7 лет [3]. Сахарный диабет второго типа согласно данным литературы встречается у 9,9% среди госпитализированных в психиатрический стационар по поводу БАП при 1,8% распространенности сахарного диабета в общей популяции [2]. Также среди пациентов с биполярным расстройством более распространены хронические болевые синдромы [3] и иммунопатологические заболевания, аллергические и аутоиммунные нарушения [4]. Особенно проблемным контингентом в плане соматической коморбидности является группа пациентов психиатрических стационаров с БАП. Пациенты, которые регулярно проходят лечение в психиатрическом стационаре, входят в группу рис-

ка по туберкулезу [5]. Также среди пациентов психиатрических стационаров в связи с гипосоциальным поведением более распространены инфекции, передающиеся половым путем [6]. Среди пациентов с БАП нередко наблюдается злоупотребление алкоголем [7].

Клиническое значение имеют патогенетические взаимосвязи между соматическими заболеваниями, биполярным расстройством и действием (как благотворным, так и нежелательным) психофармакотерапии, применяемой в лечении. Исследованиями показано, что артериальная гипертензия и нарушение толерантности к глюкозе являются компонентами единого патофизиологического процесса [8], а согласно последним данным единый патогенез может связывать оба этих соматических нарушения с биполярным расстройством [9,10]. С другой стороны, есть наблюдение, что нарушения мозгового кровообращения, часто развивающиеся на фоне гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа, могут влиять на характер течения БАП из-за непосредственного повреждения мозговой ткани [11]. Еще один аспект связи обсуждаемых нарушений в том, что многие антипсихотики (в первую очередь используемые у пациентов с биполярным расстройством, атипичные, особенно клозапин) обладают негативным метаболическим эффектом и могут усугублять течение метаболического синдрома и артериальной гипертензии [12].

Еще один пример сложных взаимосвязей между соматическим и психическим состояниями и эффектами фармакотерапии – это заболевания женской половой сферы. На фоне патологических аффективных колебаний у женщин могут наблюдаться нарушения менструальной функции в отсутствие другой гинекологической патологии [13]. С другой стороны, изменения гормонального фона при беременности или в климактерический период могут спровоцировать манифестацию или очередной эпизод биполярного расстройства [14,15]. Нарушения менструального цикла могут также развиваться на фоне лечения; показано, что на фоне терапии вальпроатами повышается риск развития синдрома поликистозных яичников [16]. Также предполагается патогенетическая взаимосвязь между расстройствами настроения и хроническими болевыми синдромами, основанная на киндлинг-эффекте [17]. Однако в то же время существует проблема дифференциальной диагностики истинных болевых синдромов от сенестопатически-ипохондрических проявлений у депрессивных пациентов [18]. Соматическая коморбидность имеет значение и с точки зрения подбора психофармакотерапии. Например, известно, что органическое поражение ЦНС, склонность к аллергическим реакциям и дисфункция щитовидной железы повышают риск злокачественного нейролептического синдрома [19]. С другой стороны, нарушения соматического состояния могут быть проявлением нежелательных эффектов фармакотерапии.

Цель исследования – изучить структуру и клиническое значение соматической коморбидности у пациентов психиатрического стационара с диагнозом биполярное аффективное расстройство. Основные задачи исследования – анализ структуры соматической коморбидности у стационарного контингента пациентов с БАР; выявление взаимосвязи течения соматических заболеваний и БАР; сопоставление фактов соматических расстройств с возможными нежелательными явлениями психофармакотерапии; обозначение клинического значения выявленных взаимосвязей соматической коморбидности и БАР для психиатрической практики.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили результаты анализа сплошной выборки пациентов, госпитализированных в 2016 году в Самарскую психиатрическую больницу с диагнозом биполярное аффективное расстройство (F.32). Всего было 64 пациента, из них 18

(28%) женщин, 46 (72%) мужчин. Средний возраст пациентов составил $45,5 \pm 12,1$ года. На момент проведения исследования имели инвалидность 13 (20%) человек. 11 (17%) пациентов госпитализировались более одного раза в год, общее число проанализированных случаев госпитализаций составило 80. Распределение всех госпитализаций по сезонам (по дате начала пребывания в стационаре) было следующим: 26 (32%) госпитализаций пришлось на осень, 15 (19%) – на зиму, 22 (27,5%) – на весну и 17 (21,5%) – на лето, что в целом отражает общую тенденцию к осенне-весенней сезонности обострений БАР.

В 20% случаев (16 госпитализаций) пациенты проходили лечение по поводу депрессивного эпизода, в 50% (40 госпитализаций) – по поводу маниакального, 8% (6 госпитализаций) клинически характеризовались как смешанное аффективное состояние. В остальных случаях (22%, 18 госпитализаций) госпитализации были связаны с решением социальных, экспертных и клинических вопросов вне текущего аффективного эпизода (для проведения судебно-психиатрической экспертизы, коррекции нейролептического синдрома, подбора поддерживающей терапии и др.).

Из общего количества находившихся на стационарном лечении с диагнозом биполярное аффективное расстройство для 25 пациентов проведен углубленный клинко-психопатологический и клинко-динамический анализы заболевания. Всего изучено 279 госпитализаций. По основным клиническим и социально-демографическим параметрам пациенты, подвергнутые углубленному анализу, соответствовали совокупности всех поступивших за год пациентов с БАР: средний возраст пациентов выборки составил $45,8 \pm 12,9$ года; распределение по полу – 28% (7) – женщины, 72% (18) – мужчины. Из всех изученных госпитализаций аффективные обострения составили 97,1% (271 госпитализация).

У 60% пациентов в клиническом течении болезни преобладают по количеству маниакальные эпизоды, у 4% – смешанные, у 12% – депрессивные, у 24% пациентов в течение всего заболевания не выявлено преобладания какого-либо полюса аффективных расстройств, 40% (10 пациентов) имеют отягощенный семейный анамнез по психическим заболеваниям. Данных о соматической наследственной отягощенности в медицинской документации было недостаточно для ее оценки.

Количество изученных обострений стационарного уровня в анамнезе на одного па-

циента составило от 1 и до 35 аффективных эпизодов, в среднем $11,6 \pm 9,8$ госпитализаций в стационар, 36% (9 пациентов) регулярно получают амбулаторное лечение в психоневрологическом диспансере в период между госпитализациями. Средний возраст начала заболевания (первого обращения к психиатру) – $27,6 \pm 8,5$ года. У 56% (11 пациентов) основной клинический диагноз на протяжении болезни менялся, количество разных нозологических диагнозов составляло от 1 до 4 у одного пациента. Сделанные ранее диагностические оценки не противоречили последующей квалифи-

кации расстройства как БАР на момент настоящего исследования.

Результаты и обсуждение

Структура соматической коморбидности при биполярном аффективном расстройстве. Коморбидные соматические заболевания встречались у всех изученных пациентов. У 1 пациента было от 2 до 12 хронических соматических диагнозов, в среднем $6,2 \pm 2,98$. Структура хронических соматических заболеваний в порядке убывания их частоты среди пациентов с биполярным расстройством представлена на рисунке.

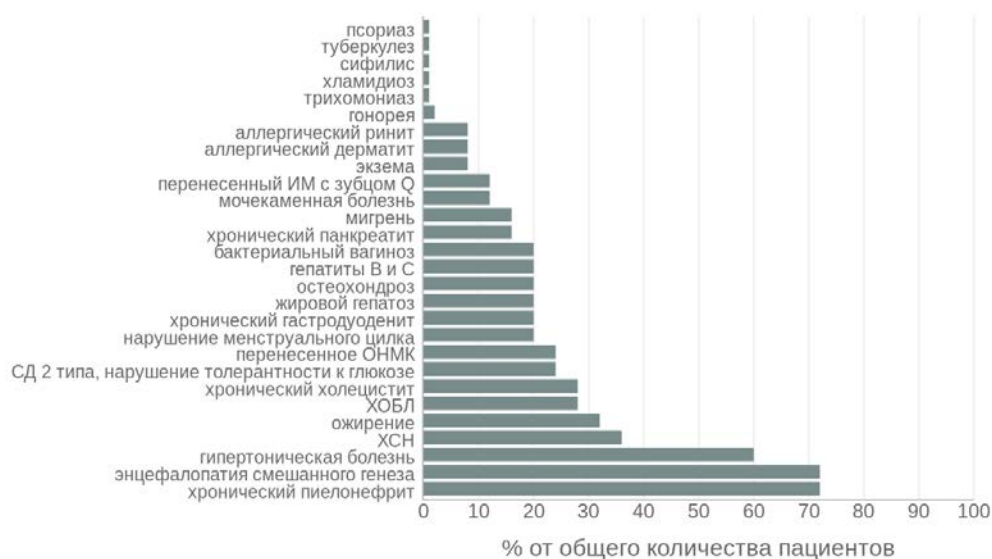


Рис. Структура соматической коморбидности при БАР

Неврологические заболевания (энцефалопатии, перенесенные инсульты, хронические болевые синдромы: мигрень, поясничный и шейный остеохондроз, нейропатии) встречаются у 96% пациентов, 72% (18) пациентов имеют диагноз энцефалопатия, происхождение ее у всех пациентов оценено неврологом как «смешанное». У 48% (12) пациентов генез энцефалопатии, в том числе и травматический, у 52% (13) – токсический, связанный с употреблением алкоголя, у всех пациентов невролог отмечает ее сосудистый компонент, 6 пациентов (24%) перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, 44% (11) пациентов предъявляют жалобы на постоянные боли (головные, в пояснице), при этом диагноз хронического болевого синдрома (поясничного или шейного остеохондроза, мигрени или мононевропатии) выставлен неврологом только в 24% случаев (6 пациентов).

Кардиологические заболевания (ИБС, ХСН, гипертоническая болезнь и симптоматические гипертензии, нарушения ритма) имелись у 80% (20) пациентов. Наиболее распространенный диагноз в этой группе – ги-

пертоническая болезнь, которая встречалась у 15 (60%) пациентов, причем средний показатель возраста постановки этого диагноза составил $43,5 \pm 8,0$ лет (начало ГБ до 45 лет у мужчин и до 50 у женщин по данным специальной литературы считается ранним). У 1 пациента была диагностирована симптоматическая гипертензия вследствие гипоталамического синдрома.

Нефрологические заболевания (у большинства – хронический пиелонефрит, единственный случай мочекаменной болезни) выявляются у 72% (18 пациентов).

Гастроэнтерологические заболевания (хронические гастриты, колиты, холециститы и панкреатиты, гепатиты) поставлены у 36% пациентов (9 случаев).

Нужно отметить, что по поводу нефрологических и гастроэнтерологических заболеваний пациенты не предъявляли жалоб, диагноз поставлен терапевтом на основании результатов лабораторных и диагностических методов обследования.

Эндокринные заболевания (щитовидной железы, яичников, сахарный диабет и нару-

шение толерантности к глюкозе, ожирение) выявлены у 52% (13 пациентов). Наиболее распространены в этой группе компоненты «метаболического синдрома». В 32% случаев (8 пациентов) терапевт поставил диагноз ожирение, генез его (нейроэндокринное) указан в единственном случае у пациента с гипоталамическим синдромом. В 24% случаев (6 пациентов) наблюдались сахарный диабет 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе.

Хронические пульмонологические заболевания (хронические обструктивные и не-обструктивные бронхиты, фиброз легких, туберкулез) выявлены у 36% (9 пациентов). Дополнительным фактором риска таких заболеваний является табакокурение, наблюдавшееся у 80% (20) пациентов, в том числе у всех пациентов с хронической пульмонологической патологией.

Аутоиммунные и аллергические заболевания (токсидермии и дерматиты аллергического происхождения, риниты, псориаз) отмечались у 28% (7) пациентов.

Гинекологические заболевания (дисбиозы влагалища, хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов, миома) встречаются у 24% (6) пациентов, то есть у 6 из 7 (86%) представленных в выборке женщин. У 2-х пациенток в стационаре была диагностирована незапланированная беременность, которые были искусственно прерваны.

Онкологические заболевания (злокачественная опухоль молочной железы, аденома простаты, миома) были обнаружены у 3 человек (12% от общего количества изученных пациентов), в том числе у 1 мужчины и 2 женщин, у 16 % – прочие заболевания (артрозы, заболевания глаз, лимфедема).

Отдельную категорию соматической патологии составили острые и хронические инфекционные заболевания. 40% (10) пациентов перенесли в стационаре ОРВИ или грипп, они были зарегистрированы в 27% случаев от всех изученных историй болезни. Кроме того, 3 (12%) пациента перенесли в стационаре острую дизентерию, 5 (20%) пациентов – внутрибольничную пневмонию, одному пациенту из 25 был поставлен диагноз милиарный туберкулез, источник заражения не установлен. Этот больной прошел химиотерапию, на момент исследования имел только остаточный фиброз легких. Инфекции, передающиеся половым путем (сифилис, хламидиоз, гонорея), выявлены у 4 (16%) пациентов. Парентеральные гепатиты диагностировали у 5 (20%) пациентов; источник инфекции не установлен. Также были выявлены единичные случаи па-

разитарных заболеваний на момент поступления в стационар: педикулез и чесотка.

Отклонения в лабораторных и инструментальных исследованиях

Большое количество случаев соматических отклонений было выявлено по результатам лабораторных и инструментальных методов обследования. Так, изменения в анализах крови были обнаружены у 68% (17) пациентов, отклонения от нормы обнаружены в 49% (136) случаев всех изученных случаев госпитализации. В 13% всех зарегистрированных случаев (18 историй болезни) изменения картины крови были связаны с протекающей в данный момент инфекцией: лейкоцитоз на фоне пневмонии или обострения хронического пиелонефрита. В 25% случаев (34 госпитализации) отмеченные в общем анализе крови цитозы и цитопении расценены как побочные эффекты применяемых препаратов (нормотимики, антипсихотики). В 74% случаев (100 историй болезни) изменения крови (повышение СОЭ, лимфоцитоз) не удалось связать ни с одним диагностированным заболеванием или побочным эффектом применяемого в данный момент препарата.

При анализе электрокардиограмм пациентов были выявлены нарушения ритма и проводимости, которые могли быть расценены и как проявление сердечно-сосудистого заболевания, так и как побочные эффекты психофармакотерапии. По заключению терапевта нарушения ритма и проводимости на ЭКГ регистрировались у 64% (16 пациентов), наиболее распространенное нарушение ритма – синусовая тахикардия (7 из 16 пациентов), нарушение проводимости – блокада ножек пучка Гиса (5 из 16). Также выявлены единичные случаи атриовентрикулярной блокады, блокады правой ножки и синусовой брадикардии.

У 12 (48%) пациентов, из которых все имели диагноз гипертоническая болезнь, обнаружена гипертрофия левого желудочка. У 3 (12%) пациентов терапевт сделал заключение о перенесенном инфаркте миокарда с зубцом Q исходя из соответствующих изменений ЭКГ. Несмотря на объективные признаки выраженных изменений миокарда, ни один из пациентов не имел диагноза стенокардия и не предъявлял соответствующих этому диагнозу жалоб. Во время нахождения в стационаре пациент предъявлял жалобы на загрудинную боль.

Отмечалось повышение уровня печеночных цитолитических ферментов в биохимическом анализе крови (5 из 25 пациентов, 20%), которое может вызывать любой из пси-

хотропных препаратов, применяющихся для лечения таких пациентов, трое из этих пациентов в то же время имели хронический вирусный или токсический гепатиты.

Эпизодически регистрировалось повышение уровня глюкозы натощак у пациентов без нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета (12%, 3 человека из общего числа изученных пациентов) на фоне применения антипсихотиков с зарегистрированными метаболическими побочными эффектами (рисперидон, клозапин).

Нежелательные соматические эффекты психофармакотерапии. В лечении биполярного расстройства используются психофармакологические препараты, обладающие широким спектром побочных эффектов. Один из наиболее очевидных является нейролептический синдром (НС), который встречается не только при приеме собственно нейролептических препаратов, но и некоторых антидепрессантов, нормотимиков и комбинации психофармакологических средств. НС наблюдался у 22 (88%) пациентов. У 4 (16%) пациентов был диагностирован злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), по поводу которого они проходили лечение в отделении интенсивной терапии. У 2 (8%) пациентов в анамнезе были госпитализации по поводу именно НС в стадии ремиссии основного заболевания.

Тяжелая аллергическая реакция в ответ на препарат была зарегистрирована в 2-х случаях, она проявлялась токсидермией (в обоих случаях аллергеном являлись антиконвульсанты – карбамазепин, депакин). Во всех остальных случаях, когда проявления аллергии (дерматиты, риниты и конъюнктивиты) были зарегистрированы во время стационарного лечения, аллергия не была расценена как следствие психофармакотерапии.

В 1 случае была отмечена резистентная к антиаритмическому лечению пароксизмальная тахикардия в ответ на амбулаторное назначение нейролептиков (конкретный препарат в документации не указан).

Клиническое значение коморбидных соматических состояний у пациентов с БАР. Столь распространенная и разнообразная коморбидная патология у пациентов с аффективными нарушениями оказывает существенное влияние на оказание психиатрической помощи. Обсудим лишь несколько наиболее очевидных и значимых аспектов влияния коморбидности на клиническую практику врача-психиатра специализированного стационара, обнаруженных нами в исследовании.

Коморбидные заболевания являются предпосылкой для возникновения состояний, требующих оказания неотложной помощи. В изученной выборке 4 (16%) пациента нуждались в реанимационной помощи по поводу злокачественного нейролептического синдрома. Все они имели клинически выраженные признаки органического поражения головного мозга, выступающего фоном для аффективных расстройств. При этом указанных в литературе факторов риска для ЗНС – аллергических заболеваний или заболеваний щитовидной железы – у изученных пациентов в анамнезе не было. У 2 пациентов в психиатрическом стационаре произошло острое нарушение мозгового кровообращения, которое также потребовало перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. У 1 пациента был диагностирован острый коронарный синдром без подъема ST (маркеры некроза миокарда отрицательные), который был купирован в условиях отделения. 24% (6 пациентов) поступили в стационар в состоянии острой алкогольной интоксикации, 1 пациент – в состоянии отравления неизвестным психотропным препаратом седативного действия.

Соматические расстройства влияют на течение и прогноз БАР. Известно, что соматические заболевания и биполярное расстройство могут взаимно влиять на прогноз друг друга. Так, изменения соматического состояния могут повлиять на течение биполярного расстройства. У 37,5% всех пациенток женского пола аффективные эпизоды были связаны с провоцирующими изменениями гормонального фона. У 1 пациентки с наступлением климакса течение депрессивного расстройства усугубилось: увеличилось количество психотических симптомов и тревоги. У другой пациентки с наступлением климакса тяжесть эпизодов уменьшилась (они стали преимущественно непсихотическими), изменилась полярность (эпизоды преимущественно стали смешанными), при этом обострения участились и потеряли присущую им ранее сезонность. Еще у 1 пациентки на начальных этапах заболевания при госпитализации в психиатрическую больницу по поводу аффективного эпизода каждый раз диагностировали незапланированную беременность. У 16% (4 пациента) незадолго до начала аффективного заболевания была черепно-мозговая травма. 24% (6 пациентов) перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, во всех случаях после этого изменилось течение БАР. У 2 из 6 пациентов изменилась преобладающая полярность эпизодов, стал преобладать один

аффективный полюс, ранее не характерный. У 5 из 6 пациентов возросла частота госпитализаций. У 4 пациентов тяжесть эпизодов усугубилась (стали преобладать психотические эпизоды), у 2, наоборот, снизилась (стали преобладать непсихотические по сравнению с преобладавшими ранее психотическими). У всех пациентов после перенесенного ОНМК отмечалось интеллектуально-мнестическое снижение.

У 2-х пациентов течение расстройства изменилось после появления клиники специфических инфекций: в 1 случае – туберкулеза, в 1 – сифилиса: после заражения стабильно изменилась полярность эпизодов (стали преобладать смешанные, притом, что ранее в одном случае преобладали маниакальные, в другом – депрессивные).

Соматические расстройства, значительно снижающие качество жизни, при наличии также и БАР характеризуются особенностями течения. Начало гипертонической болезни у таких пациентов регистрируется в среднем в 43 года (значительно раньше, чем в среднем в общей популяции), в целом она отмечается в 60% (15) случаев (чаще, чем в общей популяции). У 32% (8 пациентов) отмечается ожирение, у 24% (6) – нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, у 16% (4) отмечены все три компонента метаболического синдрома.

Жалобы на постоянные боли (в основном головные) предъявляют 40% (10 пациентов), в то время как диагноз болевого синдрома (мигрени, невралгии или остеохондроза) поставлен неврологом в 24% (6) случаев, что также выше, чем в популяции в целом.

Выявление коморбидных соматических заболеваний может стать противопоказанием для назначения психофармакологических препаратов и требует учета взаимодействия психофармакологических средств с препаратами для лечения соматических заболеваний. Однако в проведенном исследовании данный клинический аспект оказался менее значим, чем ожидалось. Так, наиболее общим противопоказанием является гиперчувствительность к лекарственному веществу или компонентам препарата, вероятность которой повышает общая аллергия. В изученной выборке реакции гиперчувствительности в ответ на введение препаратов были зарегистрированы в 2 случаях, хотя выявлялись и случаи аллергических проявлений с невыявленным нелекарственным аллергеном. Другим примером возможных противопоказаний для назначения всех препаратов является беременность; в данной выборке у 2-х пациенток, не

заинтересованных в сохранении имеющейся беременности, терапия была продолжена. Также обычным противопоказанием для назначения всех препаратов является декомпенсированная печеночная, почечная, сердечная и дыхательная недостаточность. В данной выборке таких пациентов не было.

Заключение

Таким образом, согласно полученным результатам соматическая коморбидность обнаруживается у 100% пациентов с биполярным аффективным расстройством, находящихся в психиатрическом стационаре. При этом у 1 пациента с БАР обнаруживается от 2 до 12 диагнозов соматических расстройств.

Структура коморбидности включает широкий перечень соматических расстройств, из которых наиболее часто обнаруживаются: неврологические заболевания – у 96% пациентов, кардиологические заболевания – у 80%, нефрологические заболевания – у 72%, эндокринные заболевания – у 52%, гастроэнтерологические расстройства – у 36%, хронические пульмонологические заболевания – у 36% пациентов.

Диагностируемая соматическая патология и выявляемые нарушения в лабораторных и инструментальных показателях главным следствием в клинической практике врача-психиатра имеют необходимость принятия многообразных организационных и клинических решений относительно оказания помощи и коррекции (лечения) выявляемых нарушений. Диагностика и терапия при этом осуществляются врачом-психиатром как самостоятельно, так и с привлечением специалистов соматического профиля. Данный факт предъявляет серьезные требования как к общемедицинской грамотности врача-психиатра, так и к службе врачей-консультантов различных специальностей и соответствующей инструментально-лабораторной оснащенности психиатрического стационара. Акцент в подготовке и оснащении стационарной психиатрической службы должен быть ориентирован на выявленную структуру соматической коморбидности.

В более широком плане выявляются многовекторные и пока еще не до конца изученные клинические взаимовлияния соматических и аффективных расстройств, что требует безусловной индивидуализации в оказании помощи больным, в частности в связи с задачами оптимизации комплекса назначаемых психофармакологических и соматических препаратов, решения вопросов медицинского и социального прогноза, экспертной

оценки в различных юридически значимых ситуациях и прочих вопросов. Сложные патогенетические взаимосвязи соматической и аффективной коморбидности являются предметом дальнейших исследований.

Другими наиболее очевидными аспектами влияния соматической коморбидности на клиническую практику врача-психиатра психиатрического стационара являются: соматические заболевания как предпосылка возникновения неотложных состояний; влияние коморбидной соматической патологии на течение и прогноз БАР; утяжеление за счет

аффективных расстройств течения соматической патологии; выявление коморбидных соматических нарушений, являющихся противопоказанием для назначения психофармакологических препаратов и требующих учета взаимодействия психофармакологических средств с препаратами для лечения соматических заболеваний.

Авторы выражают благодарность главному врачу Самарской психиатрической больницы, главному психиатру МЗ СО, к.м.н. Шейферу М.С. и коллективу больницы за содействие в проведении исследования.

Сведения об авторах статьи:

Стрельник Сергей Николаевич – к.м.н., доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: sssam12@rambler.ru.

Шиншкowska Татьяна Игоревна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: tszyszkowska@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder / Magalhaes PV, Kapczynski F, Nierenberg AA [et al.] // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2012. - № 125(4). – P. 303-308.
2. McIntyre, RS, Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection / RS McIntyre, JZ Konarski, LN. Yatham // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. – 2004. - № 19(6). – P. 369-386.
3. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder / Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X [et al.]. // Bipolar disorders. – 2004. - № 6(5). – P. 368-373.
4. General medical conditions in 347 bipolar disorder patients: clinical correlates of metabolic and autoimmune-allergic diseases / Perugi G, Quaranta G, Belletti S et al. // Journal of affective disorders. – 2015. - № 170. – P. 95-103.
5. Зубова, Е.Ю. Туберкулез легких в психиатрических стационарах// Вестник Тамбовского университета. Серия: естественные и технические науки. – 2012. – № 17(1). – С. 256-262.
6. Петрова, Н.Н. Инфекции, передающиеся половым путем, у пациентов психиатрического стационара/ Н.Н. Петрова, Е.М. Чумаков// Неврологический вестник. – 2015. – № 47(1). – С. 5-9.
7. Александров, А.А. Коморбидность биполярного аффективного расстройства и алкогольной зависимости: материалы Российской конференции "Аффективные и шизоаффективные расстройства". Москва, 1-3 октября 2003. – М., 2003. – С. 200-201.
8. Корнеева, О.Н. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности/ О.Н. Корнеева, О.Н. Драпкина// Российский кардиологический журнал. – 2017. – № (5). – С. 100-103.
9. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? / M Leboyer, I Soreca, J Scott [et al.]. // Journal of affective disorders. – 2012. - № 141(1). – P. 1-10.
10. Insulin resistance and outcome in bipolar disorder / CV Calkin, M Ruzickova, R Uher [et al.]. // The British Journal of Psychiatry. – 2015. - № 206(1). – P. 52-57.
11. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: a meta-analysis and review / JL Beyer, R Young, M Kuchibhatla [et al.]. // International review of psychiatry. – 2009. - № 21(4) – P. 394-409.
12. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis / Zhang Y, Liu Y, Su Y [et al.]. // BMC Psychiatry. – 2017. - № 17(1). – P. 373.
13. Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder / Rasgon N, Bauer M, Glenn T [et al.]. // Bipolar Disorders. – 2003. - № 5(1). – P. 48-52.
14. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women / Freeman MP, Smith KW, Freeman SA [et al.] // The Journal of clinical psychiatry. – 2002. – № 63(4). – P. 284-287.
15. Increased frequency of depressive episodes during the menopausal transition in women with bipolar disorder: preliminary report / WK Marsh, A Templeton, TA Ketter [et al.]. // Journal of psychiatric research. – 2008. - № 42(3). – P. 247-251.
16. Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report / NL Rasgon, LL Altshuler, D Gudeman [et al.]. // The Journal of clinical psychiatry. – 2000. – 61(3). – P. 173-178.
17. Post RM. Do the epilepsies, pain syndromes, and affective disorders share common kindling-like mechanisms? // Epilepsy Research. – 2002. - № 50(1-2). – P. 203-219.
18. Сыропятов, О.Г. Хроническая боль как психосоматическая проблема / О.Г. Сыропятов, Н.А. Дзеружинская, С.С. Яновский – М.: Литрес, 2017. – 130 с.
19. Волков В.П. К проблеме злокачественного нейрорепродуктивного синдрома / В.П. Волков // Независимый психиатрический журнал. – 2012. – № (2). – С. 24-28.

REFERENCES

1. Magalhaes PV, Kapczynski F, Nierenberg AA et al. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2012; 125(4):303-308.
2. McIntyre RS, Konarski JZ, Yatham LN. Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2004; 19(6):369-386.
3. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. Bipolar disorders. 2004;6(5):368-373.
4. Perugi G, Quaranta G, Belletti S et al. General medical conditions in 347 bipolar disorder patients: clinical correlates of metabolic and autoimmune-allergic diseases. Journal of affective disorders. 2015; 170:95-103.
5. Zubova E. Yu. Pulmonary tuberculosis in mental hospitals. Tambov University Reports. Series Natural and Technical Sciences. 2012, 17(1), P. 256-262.
6. Petrova N.N., Chumakov E.M. The sexually transmitted infections in patients of a psychiatric hospital. Nevrologicheskij vestnik, 2015, № 47(1), P. 5-9.

7. Aleksandrov, A.A. Komorbidnost' bipoljarnogo affektivnogo rasstrojstva i alkohol'noj zavisimosti (Comorbidity of bipolar affective disorder and alcohol dependence). Materialy Rossijskoj konferencii "Affektivnye i shizoaffektivnye rasstrojstva". Moscow, 2003. – M., 2003, p. 200-201.
8. Korneeva O.N., Drapkina O.M. Pathogenetic interaction of arterial hypertension and insulin resistance. Russian Journal of Cardiology. 2006; (5):100-103. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2006-5-100-103>
9. Leboyer M, Soreca I, Scott J et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? Journal of affective disorders.2012;141(1):1-10.
10. Calkin CV, Ruzickova M, Uher R et al. Insulin resistance and outcome in bipolar disorder. The British Journal of Psychiatry.2015; 206(1):52-57.
11. Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M et al. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: a meta-analysis and review. International review of psychiatry.2009; 21(4):394-409.
12. Zhang Y, Liu Y, Su Y [et al.]. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. BMC psychiatry.2017;17(1):373.
13. Rasgon N, Bauer M, Glenn T et al. Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder. Bipolar Disorders.2003; 5(1):48-52.
14. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA et al. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. The Journal of clinical psychiatry.2002; 63(4):284-287.
15. Marsh WK, Templeton A, Ketter TA et al. Increased frequency of depressive episodes during the menopausal transition in women with bipolar disorder: preliminary report. Journal of psychiatric research.2008; 42(3):247-251.
16. Rasgon NL, Altshuler LL, Gudeman D et al. Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report. The Journal of clinical psychiatry.2000; 61(3):173-178.
17. Post RM. Do the epilepsies, pain syndromes, and affective disorders share common kindling-like mechanisms? Epilepsy Research.2002; 50(1-2):203-219.
18. Syropjatov O.G., Dzeruzhinskaja N.A., Janovskij S.S. Hronicheskaja bol' kak psihosomaticheskaja problema (Chronic pain as psychosomatic). Moscow, Litres, 2017, 130 p.
19. Volkov V.P. K probleme zlokachestvennogo nejrolepticheskogo sindroma (To the problem of neuroleptic malignant syndrome). Nezavisimyj psichiatricheskij zhurnal, 2012, № (2), p. 24-28.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.35-001.28-08-06:616-018-0
© Коллектив авторов, 2018

Ж.И. Терюшкова¹, В.С. Васильев², А.В. Важенин²,
С.А. Васильев², Г.П. Димов², П.Н. Попков², А.А. Стасюк²
**ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМАТЕРИАЛА ИЗ ЖИРОВОЙ ТКАНИ,
ИСПОЛЬЗУЕМОГО В ЛЕЧЕНИИ ПОСТЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ
ПРЯМОЙ КИШКИ**

¹МБУЗ «Городская клиническая больница № 8», г. Челябинск
²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Челябинск

Повреждающее действие ионизирующего излучения не ограничивается воздействием на опухоль, а влияет и на здоровые ткани и органы, находящиеся в зоне облучения, что приводит к лучевым реакциям и поздним повреждениям. Жировая ткань рассматривается как альтернатива костному мозгу для получения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК). Присутствием ММСК в жировой ткани объясняется ее высокий регенераторный потенциал, что дает основание для использования липотрансплантата и клеточных продуктов на основе жировой ткани в регенеративной медицине.

Цель исследования – изучить морфологическую и иммунофенотипическую характеристику выделяемой стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани, а также оценить ее пролиферативный потенциал. Выделение СВФ проводили посредством ферментативной обработки жировой ткани. Результаты исследования подтвердили наличие в липоаспирате, полученном путем аспирационной липосакции, жизнеспособных ММСК. Таким образом, клеточные продукты на основе жировой ткани являются перспективным материалом для дальнейшего исследования и внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: поздние лучевые повреждения, постлучевой влагалишно-прямокишечный свищ, жировая ткань, стромальные клетки жировой ткани, мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки.

Z.I. Teryushkova, V.S. Vasilyev, A.V. Vazhenin,
S.A. Vasilyev, G.P. Dimov, P.N. Popkov, A.A. Stasyuk
**THE STUDY OF ADIPOSE-DERIVED BIOMATERIAL USED
IN THE TREATMENT OF POST-RADIATION RECTAL LESIONS**

Ionizing radiation affects not only a tumor but also normal tissues and organs, which are inside the exposure area, and leads to late adverse effects of radiotherapy. Adipose tissue is considered to be an alternative to bone marrow as a source of multipotent mesenchymal stem cells (MMSCs). High regenerative potential of fatty tissue is due to presence of MMSCs in it, hence it is reasonable to use different products based on lipoaspirate in regenerative medicine.

The goal of this study is to analyze morphologic and immunophenotypic profile as well as proliferative potential of adipose-derived stromal vascular fraction (SVF). For SVF isolation enzymatic digestions was used. The results of the study proved the presence of vital MMSCs in lipoaspirate, obtained by aspirate liposuction. Thus, cell products based on adipose tissue is a promising material for future investigations and implementation into clinical practice.

Key words: late adverse effects of radiotherapy, radiation-induced rectovaginal fistula, adipose tissue, adipose-derived stromal cells, multipotent mesenchymal stem cells.

Лучевой терапии (ЛТ) принадлежит одно из ведущих мест среди методов лечения онкологических больных. Для лечения 40-80% больных используется ЛТ как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с другими методами лечения. Основным принципом ЛТ больных злокачественными новообразованиями женских половых органов является подведение высоких опухолецидных доз к очагам поражения для полного уничтожения всех опухолевых клеток. При таком лечении интенсивному воздействию неизбежно подвергаются большие объемы нормальных тканей. К сожалению, повреждающее действие ионизирующего излучения часто не ограничивается воздействием на опухоль, а влияет и на здоровые ткани и органы, находящиеся в зоне облучения и приводит к лучевым реакциям и поздним осложнениям [2]

Большие перспективы в отношении лечения больных с постлучевыми повреждения-

ми прямой кишки обусловлены клеточными технологиями, позволяющими использовать живые клетки в качестве терапевтических средств, замещающих дефектные органы и ткани. Для этой цели была исследована возможность использования в качестве биологически активных компонентов стромальных клеток (СК) из жировой ткани, обладающих уникальными свойствами дифференцироваться в различные типы клеток и способствовать регенерации пораженных органов и тканей [4].

Жировая ткань рассматривается как одна из альтернатив костному мозгу для получения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) и последующего их применения в терапевтических целях. Подкожная жировая клетчатка как и костный мозг является производным мезенхимы и содержит строму, которая может быть легко изолирована. К тому же процедура взятия жировой ткани является

значительно менее травматичной и переносится пациентами значительно легче, чем пункция костного мозга. Жировая ткань, являясь относительно легко доступной в большом количестве, особенно привлекательна как источник ММСК для клинического использования [8,23].

Большинство исследователей для выделения ММСК из жировой ткани используют методику, предложенную P. Zuk [23], которая заключается в измельчении ткани, обработке ее коллагеназой, нескольких последовательных центрифугированиях и адгезии получен-

ного клеточного осадка на пластике. Получаемые при выделении из жира клетки называются мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками-предшественниками, выделенными из липоасpirата или жировой ткани.

В настоящее время в регенеративной медицине все большую популярность приобретают минимально манипулированные клеточные продукты. К таким продуктам относится стромально-васкулярная фракция (СВФ) жировой ткани [17] (рис. 1).

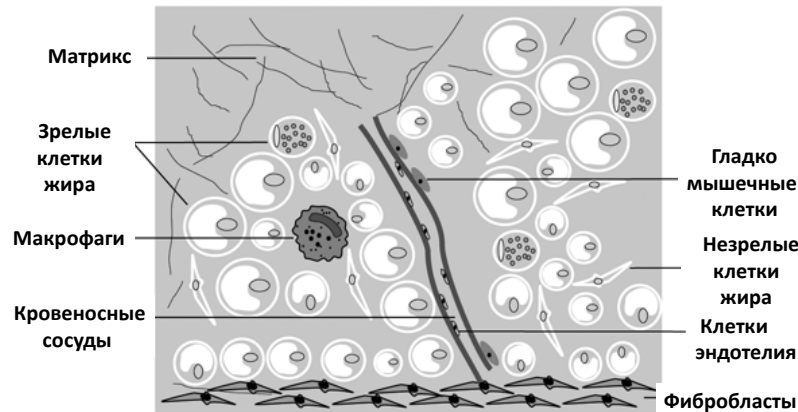


Рис. 1. Клеточные компоненты жировой ткани [17]

Жировая ткань состоит из зрелых адипоцитов, преадипоцитов, матрикса жировой ткани и стромально-васкулярной фракции. Макрофаги могут составлять от 10 до 50% всех клеток жировой ткани. Стромальные (мезенхимальные) клетки жировой ткани содержат высокий процент мультипотентных клеток, способных дифференцироваться *in vitro* в адипоциты, хондроциты, остеобласты, миоциты, нейральные клетки, кардиомиоциты, эндотелиальные клетки и гепатоциты [23]. Известны работы по изучению их терапевтического потенциала в регенеративной медицине: для повышения приживления и выживаемости полнослойных кожных трансплантатов [1]; для терапии фиброза печени [5], стриктур уретры [7], трофических язв ног [3], коррекции дефектов мягких тканей [6] и др.

Проведенные в последние годы исследования подтверждают точку зрения о том, что жировая ткань является самым эффективным источником ММСК с точки зрения биоэтической пригодности, доступности получения материала, степени пролиферативной активности, направленной дифференцировки, совместимости с биологическими носителями, перспективности использования в области клеточных технологий, а также тестирования средств медицинского назначения.

Как уже было отмечено, ММСК из жировой ткани могут дифференцироваться в

адипоциты, остеобласты, хондроциты и миоциты [20,21,23]. Таким образом, ММСК могут оказывать существенное влияние на репаративные процессы в зоне трансплантации: осуществлять неангиогенез за счет дифференцировки в эндотелиальные клетки, активировать эндотелиальные прогениторные клетки и продуцировать проангиогенные факторы [14]. ММСК обладают значительной секреторной активностью и продуцируют широкий спектр проангиогенных факторов и факторов роста/цитокинов, таких как FGF, HGF, VEGF, TGF β , GM-CSF, SDF_1, IL_6, _8, _17, NGF, TIMP_1 и TIMP2, ангиогенин, ангиопоэтин1, плацентарный фактор роста [13], осуществляют регенерацию адипоцитов за счет своей антиапоптотической активности и дифференцировки в адипоциты, экспрессируют mRNA антиапоптотического фактора ICF, который также известен и как митоген, стимулирующий адипогенез в аутографте, влияют на модуляцию местных воспалительных реакций и заживление ран [22].

Результаты проведенных исследований продемонстрировали возможность получения СВФ из жировой ткани и ММСК из СВФ. Материал, полученный с помощью липосакции, содержит достаточное количество живых клеток для получения ММСК. Выход ММСК из липоасpirата составляет от 1 до 4×10^5 клеток/мл с уровнем их выживания и прикрепле-

ния не менее 50%. Проблему с малого содержания ММСК в липоаспирате можно решить за счет наращивания этих клеток *in vitro*.

Цель исследования – изучить морфологическую и иммунофенотипическую характеристику выделяемой СВФ жировой ткани, а также оценить ее пролиферативный потенциал.

Материал и методы

Получение жировой ткани в количестве 100-150 г проводили на передней брюшной стенке в операционной в стерильных условиях под местной инфильтрационной анестезией 0,01% раствором лидокаина. Отобранный материал переносился в специальный транспортный контейнер с транспортным термостатом при температуре 37°C.

Выделение СВФ производилось в стерильных условиях с использованием ламинарного бокса и соответствующего расходного стерильного материала. Липоаспират переносили серологической пипеткой на 25 мл в стерильную пробирку на 50 мл (примерно 1/3 от объема пробирки) и добавляли раствор фосфатно-солевого буфера D-PBS (Панэко, Россия) с антибиотиками (пенициллин – стрептомицин; Панэко, Россия) и антимикотиком (амфотерицинВ; Панэко, Россия) до 50 мл. После встряхивания (промывания липоаспирата в буфере) содержимое пробирки делили на 2 части, при этом на дне пробирки оставался буфер с эритроцитами, а в верхней части – липоаспират. После отбора со дна пробирки буфера с эритроцитами в пробирке остается чистый липоаспират. Процедуру промывания повторяли дважды. Далее в пробирку с липоаспиратом серологической пипеткой на 25мл добавляли 0,15% раствор коллагеназы 2-го типа (Панэко, Россия). Пробирку закрывали крышкой и помещали в термостат на 30 минут при 37 °С, периодически встряхивая 1 раз в 5-10мин. Через 30 минут проводили инактивацию коллагеназы с помощью среды DMEM (Панэко, Россия) в соотношении 1:1. Полученную суспензию клеток и частиц жировой ткани пропускали через клеточный фильтр с диаметром пор 100 мкм. Пробирку с полученной клеточной суспензией помещали в центрифугу и центрифугировали 5-7 минут при ускорении 300 g. Супернатант сливали при помощи пипетки на 25 мл. К полученному клеточному осадку пипеткой на 10 мл добавляли 30 мл среды DMEM и ресуспендировали. Производили отбор аликвот среды с клетками и подсчет количества ядро-содержащих клеток в гемоцитометре. Пробирку с клеточной суспензией вновь центрифугировали в течение 5-7 минут при ускоре-

нии 300 g. Супернатант сливали и клеточный осадок ресуспендировали в 10 мл полной среды (если в дальнейшем планировали культивирование) или в 10 мл D-PBS (если планировали применение СВФ).

После подсчета в камере Горяева полученные клетки помещали с плотностью (10^5 клеток/см²) в пластиковые чашки Петри. Культивирование проводили в среде DMEM с 10% FBS (Панэко, Россия), 2мМ глутамина (Панэко, Россия), 1% пенициллина и стрептомицина. Культивировали клетки в стандартных условиях при 37 °С и 5% CO₂. Через 24 часа среду заменяли на свежую, прикрепившиеся клетки оставляли на дорастивание, в дальнейшем среду меняли каждые 3-4 дня. Визуально оценивали морфологию на инвертированном микроскопе Лабомед (Россия), культуры фотографировали.

Анализ образцов жировой суспензии проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) с использованием конъюгатов антител (США): CD14+-FITC, CD34+-FITC, CD44+-FITC, CD45+-FITC, CD49b+-PE, CD54+-FITC, CD105+-PE, CD117+-PE-Cy5.5, CD144+-PE, CDHLA-DR+-PE-Cy5.5. Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для одноцветных и многоцветных цитофлуориметрических исследований. Обработку цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ NaviosSoftwarev.1.2 (BeckmanCoulter, США).

Результаты и обсуждение

Как известно, СВФ гетерогенна и представлена клетками крови, фибробластами, перицитами, эндотелиальными клетками и преадипоцитами. Жировая ткань образуется из мезодермального зародышевого листка. Подкожная жировая клетчатка человека представляет собой одну из разновидностей жировой ткани – белую жировую ткань. Белая жировая ткань занимает в среднем 15% от всего объема тела у мужчин и 22% у женщин и является метаболическим хранилищем высокоэнергетических субстратов в форме триглицеридов, холестерина и жирорастворимых витаминов. Кроме того, это эндокринный орган, секретирующий различные адипокины (адипонектин, лептин, резистин), которые оказывают системное физиологическое и патофизиологическое действия на организм человека [11]. Белая жировая ткань представляет собой скопления жировых клеток, разделенных тяжами стромы, в которой присутствуют клетки, ретикулиновые волокна, мелкие кровеносные и лимфатиче-

ские сосуды. Зрелые белые жировые клетки (адипоциты) – это полигональные клетки, всю центральную часть которых занимает одна крупная жировая капля, оттесняя цитоплазму и ядро на периферию (рис. 2). Адипоциты являются практически не размножающимися терминально дифференцированными клетками, обновление клеток в жировой ткани происходит в течение 615 месяцев.

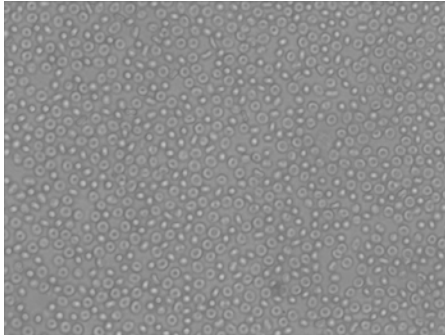
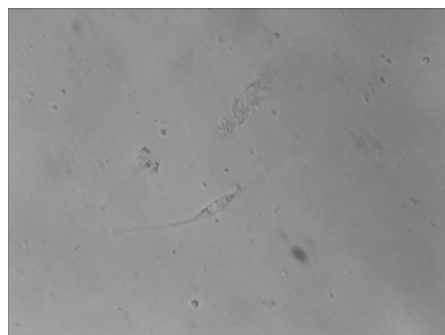


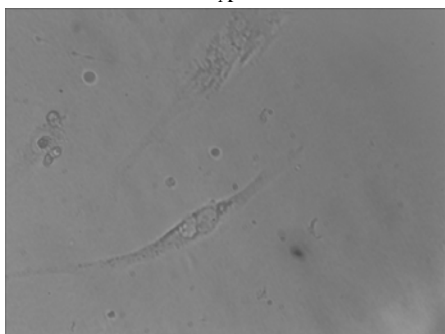
Рис. 2. Адипоциты (×40)

Стволовые клетки СВФ способны с высокой эффективностью прикрепляться к культуральному пластику, не покрытому белками внеклеточного матрикса. Процент свежесыводенных адгезированных стволовых клеток зависит от доли эндотелиальных клеток и лейкоцитов, обладающих более низкой эффективностью прикрепления.

После культивирования СВФ в течение суток и удаления неадгезированных клеток в поле зрения появляются клетки с фибробластоподобной морфологией (рис. 3).



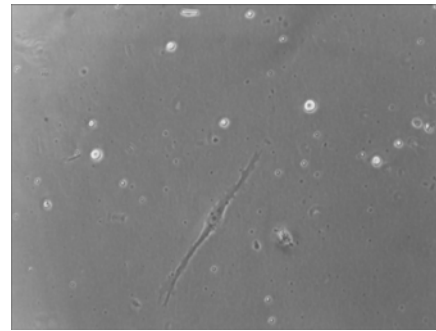
А



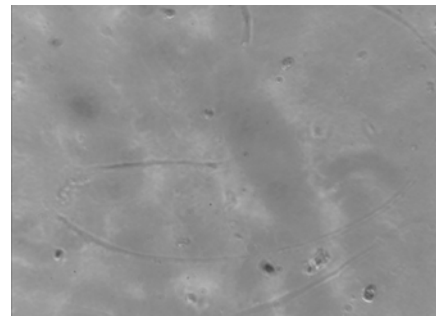
Б

Рис. 3. Адгезированные клетки СВФ через сутки культивирования: А – ×20; Б – ×40

Через трое суток культивирования (рис. 4) появляются различные по своей морфологии фибробластоподобные клетки.



А



Б

Рис. 4. Адгезированные фибробластоподобные клетки через трое суток культивирования: А – ×40; Б – ×20

Через трое суток культивирования адгезированные клетки начинают пролиферировать.

Через 6-7 дней пролиферирующие клетки начинают формировать небольшие кластеры (рис. 5), а через две недели инкубации начинают образовывать колонии и конфлюэнтный монослой (рис. 6).



Рис. 5. Адгезированные клетки на 6-е сутки культивирования (×40)



Рис. 6. Адгезированные клетки через 15 суток культивирования (×40)

Таким образом, на ранних сроках культивирования ядродержащие клетки из стромально-васкулярной фракции жировой ткани доноров достаточно гетерогенны, а в последующем за счет удаления не прикрепившихся к пластику клеток становятся гомогенными и приобретают веретенообразную форму, характерную для клеток мезенхимальной принадлежности.

Визуальный микроскопический анализ морфологии стромальных клеток показывает, что на ранних пассажах преобладают мелкие клетки, а поздние пассажи культуры представлены гомогенной популяцией одноядерных фибробластоподобных веретеновидных клеток иногда с небольшим количеством отростков (рис. 7). Наряду с фибробластоподобными клетками наблюдались также прикрепившиеся к культуральному пластику клетки крови, предположительно моноцитарно-макрофагального ряда.

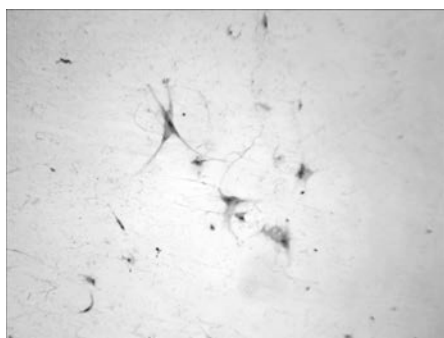


Рис. 7. Фибробластоподобные клетки с небольшим количеством отростков ($\times 40$)

Как известно, в первые 3 – 5 дней после посева размножение ММСК практически отсутствует (лаг-фаза) и наблюдаются единичные фибробластоподобные клетки, затем наступает фаза быстрого экспоненциального роста, появляются симметричные колонии клеток веретеновидной формы, после чего культура входит в стационарную фазу [10].

В стандартной среде, не содержащей индукторов дифференцировки, ММСК формируют слой адгезивных клеток с морфологией фибробластов. При низкой плотности посева они образуют клональные колонии (рис. 8). Известно, что даже в пределах одной культуры у разных клонов способность к экспансии сильно отличается, т.е. клетки гетерогенны по своим пролиферативным свойствам [9]. Популяция ММСК в культуре отличается высокой степенью морфологической гетерогенности. Она содержит узкие вытянутые клетки веретеновидной формы (рис. 4), и крупные и широкие распластанные клетки (рис. 5), а также округлые клетки небольшого размера с высо-

ким ядерно-плазменным отношением (рис. 9). По мнению ряда исследователей подобные различия в морфологии отражают неодинаковую степень зрелости клеток: крупные и широкие клетки являются более зрелыми, вступающими на путь дифференцировки, тогда как округлые и веретеновидные представляют собой молодые (предшественники) ММСК [16].

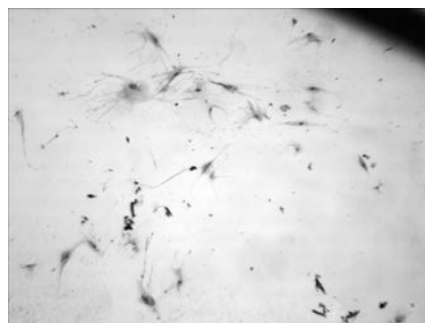


Рис. 8. Образование колоний ММСК на 6-е сутки культивирования ($\times 40$)



Рис. 9. ММСК с высоким ядерно-плазменным отношением на 6-е сутки культивирования ($\times 40$)

Проведенный анализ популяции свежее выделенных клеток жировой ткани с помощью проточного цитофлуориметра показал ее гетерогенность и высокое содержанием клеток, экспрессирующих маркер гемопоэтических стволовых клеток $CD34^+$. По мере культивирования наблюдалось обогащение популяции клетками, несущими маркеры мезенхимальных клеток, что соответствует литературным данным. Так, Е.В. Парфенова и др. [8] показали, что более 70% свежее выделенных стволовых клеток жировой ткани негативны по антигенам лейкоцитов ($CD45^+$) и эндотелиальных клеток ($CD144^+$), но экспрессируют $CD34^+$, характерный для гемопоэтических стволовых клеток, субпопуляций сосудистых эндотелиальных клеток и их предшественников. Кратковременное (18-24 часа) предкультивирование клеток на непокрытом пластике ведет к значительному снижению концентрации клеток моноцитарно-лейкоцитарной фракции ($CD14^-$ и $CD45^+$) и эндотелиальных клеток, но увеличивает содержание клеток, экспрессирующих $CD34$ (до 95%). Продолжи-

тельное культивирование клеток ведет к постепенному обогащению культуры ММСК (до 98%). Такая смена популяций клеток свидетельствует о возможности процессов обновления жировой ткани в течение жизни организма и восполнения ее после соответствующих потерь за счет функционирующих стволовых/прогениторных клеток. Предполагается, что стволовые клетки жировой ткани находятся в периваскулярной зоне мелких сосудов стромы жировой ткани и могут дифференцироваться по многим направлениям [23], что указывает на большое их сходство с мезенхимными стволовыми клетками костного мозга. Сравнительный анализ, проведенный различными исследователями, показал, что МСК из костного мозга и СВФ жировой ткани не отличаются по морфологии, иммунному фенотипу, способности к дифференциации. В то же время клеточный материал из жировой ткани более доступен для выделения и использования в клинике.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило наличие в липоаспирате, полученном путем аспирационной липосакции, жизнеспособных ММСК. Присутствием ММСК в жировой ткани, возможно, объясняется ее высокий регенераторный потенциал, что дает основание для использования липотрансплантата и клеточных продуктов на основе жировой ткани в регенеративной медицине. Относительная простота и широкая распространенность хирургической процедуры по получению подкожной жировой клетчатки, несложная методика энзиматического выделения ММСК из жировой ткани позволяют получить эти клетки в достаточном для клинического использования количестве.

Дальнейшие исследования использования СВФ и/или ММСК из жировой ткани при терапии ряда заболеваний, традиционное лечение которых недостаточно эффективно, являются актуальными.

Сведения об авторах статьи:

- Терюшкова Жанна Ивановна** – к.м.н., главный колопроктолог МЗ ЧО, зав. отделением колопроктологии МБУЗ ГКБ № 8. Адрес: 454000, г. Челябинск, ул. Горького, 28. Тел./факс: 8(351)772-88-33. E-mail: danil-porov97@mail.ru.
- Васильев Вячеслав Сергеевич** – к.м.н., ассистент кафедры пластической хирургии и косметологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 15/В. Тел./факс: 8(351)237-89-22. E-mail: b_b_c_@mail.ru.
- Важенин Андрей Владимирович** – д.м.н., профессор, академик РАН, гл. врач Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины, зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапией ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42. E-mail: vav222@mail.ru.
- Васильев Сергей Александрович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пластической хирургии и косметологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 15/В. E-mail: vsergeia@yahoo.com.
- Димов Георгий Павлович** – к.м.н., научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел./факс: 8(351)232-74-74. E-mail: inlab.chelsma@gmail.com.
- Попков Павел Николаевич** – ст. преподаватель кафедры биологической химии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: kanzo@inbox.ru.
- Стасюк Андрей Алексеевич** – врач-травматолог МБУЗ «Городская клиническая поликлиника №8». Адрес: 454007, г. Челябинск, Проспект Ленина, 3. Тел./факс: 8(351)729-80-41. E-mail: nosferatu21.11@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Повышение приживления и выживаемости полнослойных кожных трансплантатов с помощью стромально-васкулярной фракции жировой ткани / А.В. Аксененко [и др.] // VI Ежегодный международный симпозиум «Актуальные вопросы генных и клеточных технологий»: тез. докл. – М., 2013. – С. 6-7.
2. Важенин, А.В. Радиационная онкология, организация, тактика, пути развития / А.В. Важенин. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 236 с.
3. О клеточных технологиях лечения трофических язв ног с использованием мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани / И.Б. Василевич [и др.] // 2-й Национальный конгресс по регенеративной медицине: материалы конгр. – М., 2015. – С. 240.
4. Стромально-васкулярная фракция жировой ткани как альтернативный источник клеточного материала для регенеративной медицины / А.В. Веремеев [и др.] // Гены и клетки. – 2016. – Т. 11, №1. – С. 35-42.
5. Разработка экспериментальной модели терапии фиброза печени с помощью стромально-васкулярной фракции жировой ткани / П.С. Еремин [и др.] // VI Ежегодный международный симпозиум «Актуальные вопросы генных и клеточных технологий»: тез. докл. – М., 2013. – С. 22-23.
6. Зорина, А.И. Применение аутологичного жира, обогащенного стромально-васкулярной клеточной фракцией, для коррекции дефектов мягких тканей (краткий обзор исследований) / А.И. Зорина, В.Л. Зорин // Вестн. эстетической медицины. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 60-68.
7. Инновационный малоинвазивный способ лечения стриктур уретры с помощью регенеративных клеток жировой ткани / К.В. Котенко [и др.] // VI Ежегодный международный симпозиум «Актуальные вопросы генных и клеточных технологий»: тез. докл. – М., 2013. – С. 35-36.
8. Парфенова, Е.В. Стромальные клетки жировой ткани: молекулярная характеристика, ангиогенные свойства и перспективы использования для терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Е.В. Парфенова, Д.О. Трактеув, В.А. Ткачук // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М.А. Пальцева. – М.: Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 4-35.
9. Паюшина, О.В. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки: характеристика, потенции к дифференцировке и перспективы клинического использования / О.В. Паюшина, В.Н. Старостин, Н.Г. Хрущов // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М.А. Пальцева. – М.: Медицина, 2009. – Т. 2. – С. 100-123.
10. Романов, Ю.А. Мезенхимальные стволовые клетки: биология и перспективы клинического применения / Ю.А. Романов, В.Н. Смирнов // Биология стволовых клеток и клеточные технологии / под ред. М.А. Пальцева. – М.: Медицина, 2009. – Т. 1. – С. 193-205.
11. Терских, В.В. Биологические особенности и терапевтический потенциал стромальных клеток жировой ткани. Обзор / В.В. Терских, Е.В. Киселёва // Пластическая хирургия и косметология. – 2010. – № 4. – С. 613-621.
12. Cell surface and transcriptional characterization of human adipose-derived adherent stromal (hADAS) cells / A.J. Katz [et al.] // Stem Cells. – 2005. – Vol.3. – P. 412-423.

13. Autologous adipose stromal cells seeded on a human collagen matrix for dermal regeneration in chronic wounds: clinical proof of concept / A. Lafosse [et al.] // *Plast Reconstr Surg.* – 2015. – Vol.136, №2. – P. 279-295.
14. Fibroblast growth factor-2 and vascular endothelial growth factor mediated augmentation of angiogenesis and bone formation in vascularized bone allotransplants / M. Larsen [et al.] // *Microsurgery.* – 2014. – Vol. 34, № 4. – P. 301-307.
15. Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure / B. Parekkadan [et al.] // *PLoS One.* – 2007. – Vol.2, №9. – P. e941.
16. Prockop, D.J. Isolation and characterization of rapidly self-renewing stem cells from cultures of human marrow stromal cells / D.J. Prockop, I. Sekiya, D.C. Colter // *Cytotherapy.* – 2001. – Vol.3. – P. 393-396.
17. Ryabinin, V.E. Problems and Prospects of Creation of Extracorporeal Systems for Support of the Functional State of the Liver / V.E. Ryabinin // *Biochemistry (Moscow) Supplement series B: Biomedical Chemistry.* – 2015. – Vol.9, №1. – P. 30-44.
18. Functional characterization of human mesenchymal stem cell-derived adipocytes / M. Rydén [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2003. – Vol.2. – P. 391-397.
19. Schäffler, A. Mechanisms of Disease: adipocytokines and visceral adipose tissue-emerging role in intestinal and mesenteric diseases / A. Schäffler, J. Schölmerich, C. Büchler // *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology.* – 2005. – № 2. – P. 103-111.
20. The enhanced performance of bone allografts using osteogenic-differentiated adipose-derived mesenchymal stem cells / T. Schubert [et al.] // *Biomaterials.* – 2011. – Vol.32, №34. – P. 8880-8891.
21. Reversal of mouse hepatic failure using an implanted liver-assist device containing ES cell-derived hepatocytes / A. Soto-Gutiérrez [et al.] // *Nat Biotechnol.* – 2006. – Vol.24, №11. – P. 1412-1419.
22. The effects of insulin-like growth factor-1 gene therapy and cell transplantation on rat acute wound model / F. Talebpour Amiri [et al.] // *Iran Red Crescent Med J.* – 2014. – Vol.16, №10. – P. e16323.
23. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells / P.A. Zuk [et al.] // *Molecular biology of the cell.* – 2002. – Vol.13. – P. 4279-4295.

REFERENCES

1. Aksenenko A.V., Eremin I.I., Eremin P.S. et al. Increasing engraftment and survival of full-thickness skin grafts with use of stromal-vascular fraction derived from adipose tissue. *Kletochneya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya.* 2013; 8 (3): 6-7. (In Russ).
2. Vazhenin A.V. Radiatsionnaya onkologiya, organizatsiya, taktika, puti razvitiya (Radiation Oncology, organization, tactics, ways of development). Moscow, RAMN, 2003, 236 p. (In Russ).
4. Vasilevich I.B., Baranov E.V., Pinchuk S.V. et al. O kletochnykh tekhnologiyakh lecheniya troficheskikh yazv nog s ispol'zovaniem mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok zhirovoi tkani (About cellular technologies of treatment of trophic ulcers of feet with use of mesenchymal stem cells of adipose tissue). 2-i Natsional'nyi Kongress po regenerativnoi meditsine : materialy kongr. Moscow, 2015, p. 240. (In Russ).
5. Veremeev A.V., Bolgarin R.N., Petkova M.A., Katz N., Nesterenko V.G. Adipose-derived stromal vascular fraction as an alternative source of cells for the regenerative medicine. *Genes and cells,* 2016, vol. 11, №1, p. 35-42. (In Russ)
6. Eremin P.S. et al. Razrabotka eksperimental'noj modeli terapii fibroza pecheni s pomoshh'yu stromal'no-vaskulyarnoj fraktsii zhirovoj tkani (Development of an experimental model of liver fibrosis therapy using stromal-vascular fraction of adipose tissue) VI Ezhgodnyj mezhdunarodnyj simpozium «Aktual'nye voprosy gennykh i kletochnykh tekhnologij» : tez. dokl. Moscow, 2013, p. 22-23. (In Russ)
7. Zorina A.I., Zorin V.L. Application of autologous fat enriched with stromal-vascular cell fraction for soft tissues defects correction (short review of the researches). *Vestnik ehsteticheskoy meditsiny,* 2012, vol. 11, № 4, p. 60-68. (In Russ)
8. Kotenko K.V. et al. Innovatsionnyj maloinvazivnyj sposob lecheniya striktur uretry s pomoshh'yu regenerativnykh kletok zhirovoj tkani (Innovative minimally invasive method of treatment of urethral strictures with regenerative cells of adipose tissue). VI Ezhgodnyj mezhdunarodnyj simpozium «Aktual'nye voprosy gennykh i kletochnykh tekhnologij» : tez. dokl. – M., 2013. – S. 35-36. (In Russ)
9. Parfenova E.V., Traktuev D.O., Tkachuk V.A. Stromal'nye kletki zhirovoj tkani: molekulyarnaya kharakteristika, angiogennyye svoystva i perspektivy ispol'zovaniya dlya terapii serdechno-sosudistykh zabolevanij (stromal cells of adipose tissue: molecular characteristics, angiogenic properties and prospects of use for the treatment of cardiovascular diseases). *Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii.* Moscow, Meditsina, 2009, vol. 2, p. 4-35. (In Russ)
10. Payushina O.V., Starostin V.N., Khrushhchov N.G. Multipotentnye mezenkhimnye stromal'nye kletki : kharakteristika, potentsii k differentsirovke i perspektivy klinicheskogo ispol'zovaniya (Multipotent mesenchymal stromal cells: characteristics, potencies to differentiation and prospects of clinical use). *Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii.* Moscow, Meditsina, 2009, vol. 2, p. 100-123. (In Russ)
11. Romanov YU.A., Smirnov V.N. Mezenkhimal'nye stvolovyye kletki: biologiya i perspektivy klinicheskogo primeneniya. *Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii.* Moscow, Meditsina, 2009, vol. 1, p. 193-205. (In Russ)
12. Startseva O.I., Melnikov D.V., Zakharenko A.S., Kirillova K.A., Ivanov S.I., Pischikova E.D., Dashtoyan G.E. Mesenchymal stem cells of adipose tissue: a modern view, the relevance and prospects of application in plastic surgery. *Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal).* 2016; 3(3): 68-75. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-7 (In Russ)
13. Katz A.J. et al. Cell surface and transcriptional characterization of human adipose-derived adherent stromal (hADAS) cells. *Stem Cells,* 2005, Vol.3, P. 412-423. (In Eng)
14. Lafosse A. et al. Autologous adipose stromal cells seeded on a human collagen matrix for dermal regeneration in chronic wounds: clinical proof of concept. *Plast Reconstr Surg.,* 2015, Vol.136, №2, P. 279-295. (In Eng)
15. Larsen M. et al. Fibroblast growth factor-2 and vascular endothelial growth factor mediated augmentation of angiogenesis and bone formation in vascularized bone allotransplants. *Microsurgery.* 2014, Vol. 34, № 4, P. 301-307. (In Eng)
16. Parekkadan B. et al. Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure. *PLoS One.* 2007, Vol.2, №9, P. e941. (In Eng)
17. Prockop, D.J., Sekiya I., Colter D.C. Isolation and characterization of rapidly self-renewing stem cells from cultures of human marrow stromal cells. *Cytotherapy,* 2001, Vol.3, P. 393-396. (In Eng)
18. Ryabinin, V.E. Problems and Prospects of Creation of Extracorporeal Systems for Support of the Functional State of the Liver. *Biochemistry (Moscow) Supplement series B: Biomedical Chemistry,* 2015, Vol.9, №1, P. 30-44. (In Eng)
19. Rydén M. et al. Functional characterization of human mesenchymal stem cell-derived adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003, Vol.2, P. 391-397. (In Eng)
20. Schäffler, A. Schölmerich J., Büchler C. Mechanisms of Disease: adipocytokines and visceral adipose tissue-emerging role in intestinal and mesenteric diseases. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology.* 2005, № 2, P. 103-111. (In Eng)
21. Schubert T. et al. The enhanced performance of bone allografts using osteogenic-differentiated adipose-derived mesenchymal stem cells. *Biomaterials,* 2011, Vol.32, №34, P. 8880-8891. (In Eng)
22. Soto-Gutiérrez A. et al. Reversal of mouse hepatic failure using an implanted liver-assist device containing ES cell-derived hepatocytes. *Nat Biotechnol.* 2006, Vol.24, №11, P. 1412-1419. (In Eng)
23. Talebpour Amiri F. et al. The effects of insulin-like growth factor-1 gene therapy and cell transplantation on rat acute wound model. *Iran Red Crescent Med J.,* 2014, Vol.16, №10, P. e16323. (In Eng)
24. Zuk P.A. et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Molecular biology of the cell,* 2002, Vol.13, P. 4279-4295. (In Eng)

В.Н. Павлов¹, А.Р. Билялов¹, Р.Ф. Гильманова¹, Р.Р. Якупов¹,
А.С. Ковтуненко², А.Т. Бикмеев², С.Г. Карчевский³, Р.Р. Халилов³
**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ МЕТОДОВ
ОБРАБОТКИ ДАННЫХ РАМАН-СПЕКТРОСКОПИИ
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

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

²ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», г. Уфа

³ГУП «Институт нефтехимпереработки Республики Башкортостан», г. Уфа

Целью представленного исследования является разработка универсального алгоритма анализа спектрограмм комбинационного рассеяния света (раман-спектроскопии) при помощи интеллектуальных методов обработки данных.

Представленный алгоритм реализован авторами на языке программирования Python и представляет собой последовательность математических преобразований раман-спектров с целью автоматического распознавания нормальных и опухолевых тканей.

Выявлено, что оптимальным алгоритмом является вычисление базовой линии спектра итерационной полиномиальной регрессией, последующим частотным анализом спектра, определением главных компонент спектра и машинным обучением. Достоверность идентификации и классификации нормальной ткани и ткани злокачественной опухоли составила от 97,5 до 98%.

Ключевые слова: комбинационное рассеяние света, раман-спектроскопия, злокачественная опухоль, частотный анализ, deep learning.

V.N. Pavlov, A.R. Bilyalov, R.F. Gilmanova, R.R. Yakupov,
A.S. Kovtunencko, A.T. Bikmееv, S.G. Karchevsky, R.R. Khalilov

**THE USE OF INTELLIGENT DATA PROCESSING TECHNIQUES OF RAMAN
SPECTROSCOPY FOR THE DIAGNOSIS OF MALIGNANT TUMORS**

The purpose of this study is to develop a universal algorithm for analyzing the spectrograms of Raman scattering (Raman-spectroscopy) using intelligent data processing methods.

The presented algorithm is realized by the authors in the programming language Python and represents a sequence of mathematical transformations of Raman spectra for the purpose of automatic recognition of normal and tumor tissues.

It is found that the optimal algorithm is the calculation of the baseline spectrum by iterative polynomial regression, subsequent frequency analysis of the spectrum, determination of the main components of the spectrum, and machine learning. The reliability of identification and classification of normal tissue and tissue of a malignant tumor was 97.5 to 98%.

Key words: Raman scattering, Raman spectroscopy, malignant tumor, frequency analysis, deep learning.

Ранняя диагностика рака имеет решающее значение для своевременного, эффективного и в конечном итоге успешного лечения. Изменения структуры и концентрации основных биохимических веществ клеток и тканей начинаются задолго до появления клинических симптомов злокачественной опухоли. В связи с этим спектроскопия, позволяющая обнаруживать изменения химических связей в молекулах, является потенциальным инструментом ранней диагностики опухолей. В качестве метода молекулярной спектроскопии спектроскопия комбинационного рассеяния света (раман-спектроскопия) может обнаруживать индуцированные раком изменения молекулярной структуры и состава ткани [3].

Спектроскопия комбинационного рассеяния света (раман-спектроскопия) представляет собой оптический метод, который сегодня рассматривается для характеристики множества заболеваний, в том числе в приложениях *in vivo*, демонстрирующих различия между доброкачественными и злокачественными опухолевыми тканями [1]. В связи с этим становится актуальной проблема разра-

ботки высокоточной методики регистрации спектрограмм, ведущей к разработке точных моделей, которые впоследствии могут быть использованы вместе с инструментами *in vivo* для проведения оценки состояния тканей и определения границ опухоли.

Интерес к спектроскопии биологических тканей быстро растет, поскольку как клинические, так и неклинические исследователи признают, что вибрационные спектроскопические методы, инфракрасные (ИК) и спектроскопические методы комбинационного рассеяния потенциально могут стать неинвазивными инструментами для диагностики заболеваний. Однако существует значительный пробел в разработке методов анализа спектрограмм, поскольку детали характерных пиковых частот и их определения, которые могут быть отнесены к конкретным функциональным химическим группам, присутствующим в биологических тканях, не полностью поняты. Кроме того, на сегодняшний день не существует единого источника, который учитывал бы как инфракрасные (ИК), так и комбинаторные спектроскопические исследования биологических тканей,

поскольку исследователи должны полагаться на ряд источников исследований, и в большинстве случаев интерпретация спектральных данных существенно различается [5].

Целью данного исследования является разработка методики анализа спектрограмм комбинационного рассеяния света (раман-спектроскопии) при помощи интеллектуальных методов обработки данных.

Материал и методы

В работе использовали образцы опухолевой и нормальной тканей, полученные после оперативного удаления злокачественных и доброкачественных опухолей у 12 пациентов отделений урологии и онкологии Клиники БГМУ. Все пациенты находились на стационарном лечении. В процессе проведения работы от всех пациентов, включенных в исследование, было получено информированное согласие. Патологическая постановка диагноза первичной опухоли (рТ) определялась из образца опухолевой ткани в соответствии с системой классификации TNM (7-е издание) на основании клинических данных.

В операционном отделении проводилась секция послеоперационного препарата и его маркировка в соответствии со стандартами Клиники БГМУ. Образцы тканей вытирали стерильной тканью и переносили в раствор 0,9% NaCl. В лабораторию оптической спектроскопии образцы доставляли в течение 2 часов после окончания операции.

Для получения рамановских спектров использовался аппарат Horiba XploRA plus, Model BX 41 TF (Horiba, Ltd., Япония). Для исследования биологических тканей использовался лазер длиной волны 785 нм, мощностью до 100 мВт. Всего было получено 170 спектрограмм комбинационного рассеяния света.

Данные со спектрографа обрабатывали на программном комплексе – пакет LabSpec v.6.4.4. В данном программном пакете выполнялись графический анализ данных и конвертация полученных измерений в форматы SPC (файл двоичного формата для хранения данных спектроскопии) и CSV для дальнейшей обработки с помощью разработанного алгоритма анализа. Последующий графический анализ проводился с применением программного обеспечения Spectragryph v. 1.2.8.

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день имеются попытки использования спектроскопии комбинационного рассеяния Фурье, конфокальной рамановской микроспектроскопии, резонансной спектроскопии комбинационного рассеяния, спектроскопии комбинационного рассеяния

на поверхности для ранней диагностики опухолевой трансформации клеток [7].

Рамановская спектроскопия представляет собой вибрационно-спектроскопический метод, который используется для оптического зондирования молекулярных изменений, связанных с пораженными тканями.

Спектры комбинационного рассеяния получают путем указания монохроматического лазерного луча на образец и представляют собой графики заданной интенсивности в зависимости от разности энергий падающего и рассеянного фотонов. Когда свет взаимодействует с молекулой, большая часть света рассеивается с той же частотой, что и падающий свет (упругое рассеяние). Как уже упоминалось, только небольшая фракция рассеивается на другой длине волны (неупругое или комбинационное рассеяние) из-за энергии света, изменяющей колебательное состояние молекулы. Потери (или усиления) в энергии фотонов соответствуют разности в окончательном и начальном уровнях колебательной энергии молекул, участвующих во взаимодействии. Полученные спектры характеризуются сдвигами в волновых числах (обратных длине волны в см^{-1}) от частоты падающего излучения. Разность частот между рассеянным и рамановским рассеянием называется рамановским сдвигом, который уникален для отдельных молекул, измеряется детектором и представлен как $\frac{1}{\text{см}}$. Рамановские пики спектрально узкие и во многих случаях могут быть связаны с вибрацией определенной химической связи (или одной функциональной группы) в молекуле. Поскольку эти колебательные переходы связаны с соответствующими молекулярными связями, они уникальны для молекулы и генерируют четкие спектры комбинационного рассеяния (как отпечатки пальцев) [2,4].

В спектроскопических исследованиях точное определение пиков может оказать большое влияние на надежность результатов. В процессе изучения современных публикаций по данной тематике стало очевидным, что большинство ученых в основном использовали для расчетов данные спектров. Однако отсутствие надежной и подробной базы данных, охватывающей большинство известных спектральных пиков, точная идентификация химического состава биологической ткани является чересчур трудоемкой задачей.

Из литературы известно, что эффективность анализа спектрограмм и обнаружения типовых для опухолевой ткани изменений, достигаемая с помощью различных методов обработки сигналов, различается. Можно за-

метить, что метод главных компонент (PCA) в сочетании с методом опорных векторов (SVM) дает наивысшую точность (99,9%), за которым следуют комбинация PCA и искусственных нейронных сетей (98%) и логистический регрессионный анализ (LRA) – 97%. Метод обработки PCA + LDA (латентное размещение Дирихле) является самым популярным (45%), который также может сопровождаться PCA-ANN (33%) и SVM (22%).

В настоящей работе предлагается новый алгоритм обработки сигналов для автоматического распознавания раман-спектров включающий в себя следующие этапы: предварительная обработка сигнала, представление сигнала в требуемом виде, выявление особенностей, удаление ошибок, отбор и классификация особенностей. Алгоритм реализован на языке Python в виде оригинального программного обеспечения.

Предварительная обработка спектра проводилась методом корректировки базовой линии итерационной полиномиальной аппроксимацией (рис. 1). Это один из наиболее часто используемых методов для корректировки базовой линии в спектроскопии.

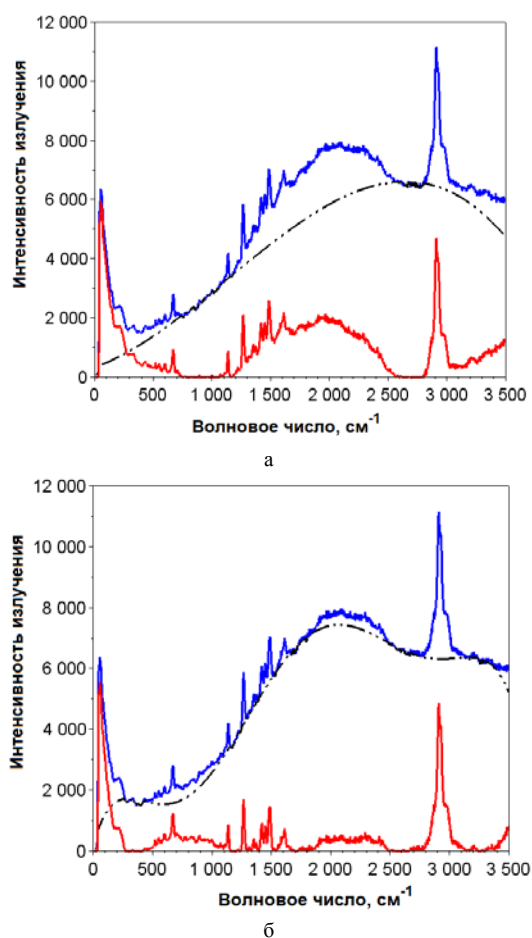


Рис. 1. Исходная спектрограмма (верхняя сплошная кривая) и найденная базовая линия (пунктирная кривая в середине): а – аппроксимация 3-го порядка, б – аппроксимация 6-го порядка и скорректированный спектр (серая нижняя линия)

На рис.1а показано использование аппроксимации третьего порядка, а на рис.1б – шестого порядка. Видно, что второй вариант дает более точный результат.

Первичное изображение на основе спектра строилось с использованием интегральных преобразований. Для выявления особенностей спектра, в качестве которого рассматриваются пики большой высоты, и устранения шума в экспериментальных данных мы воспользовались разложением скорректированного спектра в ограниченный функциональный ряд по функциям Добеши четвертого порядка. Данное разложение позволяет проводить многоуровневый частотный анализ спектра, абстрагируясь от физического смысла пиков на спектре.

На рис. 2 дано графическое представление разложения спектрограмм по функциям Добеши после корректировки базовой линии. Низкочастотные составляющие (расположены в самом низу рис. 2) имеют значительные отличия, тогда как в средней части спектра можно наблюдать повторяющиеся картины. Таким образом, можно сделать вывод о теоретической возможности классификации различных тканей на основе более глубокого анализа частотного разложения их раман-спектров. Результатом разложения каждого спектра является набор коэффициентов разложения, совокупность которых представляет собой образ в многомерном признаковом пространстве.

Для снижения размерности признакового пространства и выявления наиболее характерных абстрактных свойств спектров на основе корреляционного анализа всей выборки производились выбор главных компонент и проецирующее линейное преобразование образов из исходного признакового пространства в редуцированное. Метод анализа главных компонент (PCA) состоит из следующих основных этапов. Во-первых, PCA преобразует данные входных функций в ортогональное пространство с использованием ортогонального линейного преобразования. Результатом являются ортогональные компоненты, известные как главные компоненты. Во-вторых, главные компоненты организованы в соответствии с их дисперсией. Разница является мерой вариабельности распределения выборок и выражается как среднее квадратическое отклонение каждого образца от его среднего значения.

Для решения задачи распознавания в редуцированном признаковом пространстве использовались современные вычислитель-

ные технологии и технологии искусственного интеллекта deep learning, основанные на методах машинного обучения и глубокого анализа обучающих выборок. На рис. 3 показаны

результаты обучения при 10000 эпохах (50 эпох на точку графика). При этом оценка корректности распознавания на наборе данных для обучения составила 97,5%.

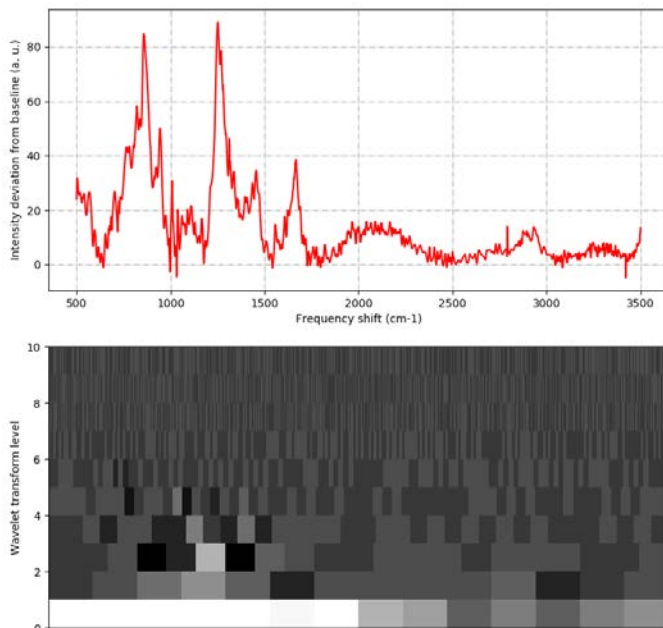


Рис. 2. Графическое представление вейвлет-преобразования раман-спектрограмм

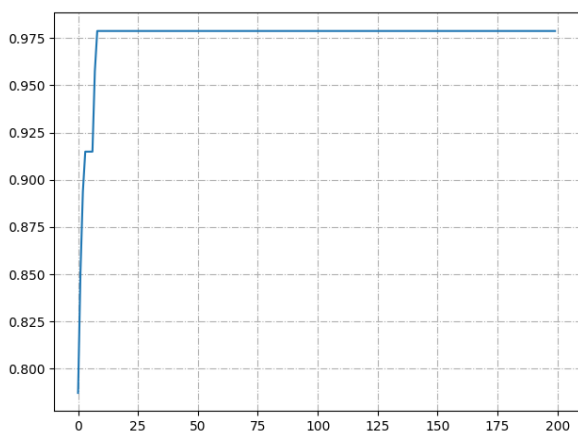


Рис. 3. Изменение ошибки в процессе обучения ($\delta=0,00976077$)

Наилучшие результаты обучения системы были $\delta=0,00968478$ при обучении 5000 эпох. Корректность распознавания злокачественной ткани при кросс-валидации системы составила 98%.

Заключение

В данной работе предложен интеллектуальный алгоритм распознавания злокачественной ткани на основе глубокого анализа спектров комбинационного рассеяния света. Алгоритм был реализован на языке Python с использованием технологий Deep Learning. Достоверность идентификации злокачественной опухлевой ткани составила от 97,5 до 98%.

Сведения об авторах статьи:

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

Билялов Азат Ринатович – к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bilyalov@bashgmu.ru.

Гильманова Рита Фларидовна – клинический ординатор кафедры онкологии с курсом онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: margaritagilmanova@mail.ru.

Якупов Расуль Радикович – д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rasulr@mail.ru

Ковтуненко Алексей Сергеевич – к.т.н., доцент кафедры информатики ФГБОУ ВО УГАТУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. К. Маркса, 12. E-mail: askovtunenko@mail.ru.

Бикмеев Александр Тимерзянович – к. физ.-мат. н., доцент кафедры высокопроизводительных вычислительных технологий и систем ФГБОУ ВО УГАТУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. К. Маркса, 12. E-mail: bikmeyer@gmail.com.

Карчевский Станислав Геннадиевич – начальник отдела физико-химических методов исследования департамента химии и технологии ГУП «Институт нефтехимпереработки Республики Башкортостан». Адрес: 450065, Уфа, ул. Инициативная, 12. E-mail: st_karchevsky@mail.ru.

Халилов Радик Равилович – с.н.с. ГУП «Институт нефтехимпереработки Республики Башкортостан». Адрес: 450065, Уфа, Инициативная, 12. E-mail: radik_khalilov@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. A review of Raman spectroscopy advances with an emphasis on clinical translation challenges in oncology / M. Jermyn, J. Desroches, K. Aubertin [et al.] // Phys. Med. Biol. – 2016. – Vol. 61, № 23. – P. R370-R400.

2. Cancer imaging using surface-enhanced resonance Raman scattering nanoparticles / S. Harmsen, M.A. Wall, R. Huang, M.F. Kircher // Nat. Protoc. – 2017. – Vol. 12. – P. 1400-14.
3. Discrimination of breast cancer from normal tissue with Raman spectroscopy and chemometrics / Q.-B. Li, W. Wang, Ch.-H. Liu, G.-J. Zhanga // J. Applied Spectroscopy. – 2015. – Vol. 82. – P. 450-455.
4. Potential for Raman spectroscopy to provide cancer screening using a peripheral blood sample / A.T. Harris, A. Lungari, C.J. Needham [et al.] // Head Neck Oncol. – 2009. – Vol. 1, № 1. – Art. 34.
5. Rehman ur, I. Vibrational spectroscopy for tissue analysis / I. ur Rehman, Z. Movasaghi, Sh. Rehman. – CRC Press, 2012. – 356 p.
6. Stone, N. Advanced transmission Raman spectroscopy: a promising tool for breast disease diagnosis / N. Stone, P. Matousek // Cancer Res. – 2008. – Vol. 68. – P. 4424-30.
7. Surface-enhanced Raman spectroscopy investigation on human breast cancer cells / J. Zhu, J. Zhou, J. Guo [et al.] // Chemistry Central Journal. – 2013. – P. 7-37.
8. Vibrational spectroscopy for medical diagnosis / ed. by M. Diem, P.R. Griffiths, J.M. Chalmers. – London: Wiley, 2008. – 358 p.
9. Wachsmann-Hogiu, S. Chemical analysis in vivo and in vitro by Raman spectroscopy: from single cells to humans / S. Wachsmann-Hogiu, T. Weeks, T. Huser // Curr. Opin. Biotechnol. – 2009. – Vol. 20. – P. 63-73.

REFERENCES

1. Jermyn M., Desroches J., Aubertin K. et al. A review of Raman spectroscopy advances with an emphasis on clinical translation challenges in oncology. Phys. Med. Biol., 2016, Vol. 61, № 23, P. 370-400. (in Eng)
2. Harmsen S., Wall M.A., Huang R., Kircher M.F. Cancer imaging using surface-enhanced resonance Raman scattering nanoparticles. Nat. Protoc. 2017. Vol. 12. P. 1400-14. (in Eng)
3. Li Q.-B., Wang W., Liu Ch.-H., Zhanga G.-J. Discrimination of breast cancer from normal tissue with Raman spectroscopy and chemometrics. J. Applied Spectroscopy. 2015, Vol. 82, P. 450-455. (in Eng)
4. Harris A.T., Lungari A., Needham C.J. et al. Potential for Raman spectroscopy to provide cancer screening using a peripheral blood sample. Head Neck Oncol. 2009. Vol. 1, № 1. Art. 34. (in Eng)
5. Rehman ur I., Movasaghi Z., Rehman Sh. Vibrational spectroscopy for tissue analysis. CRC Press, 2012. 356 p. (in Eng)
6. Stone N., Matousek P. Advanced transmission Raman spectroscopy: a promising tool for breast disease diagnosis. Cancer Res. 2008. Vol. 68. P. 4424-30. (in Eng)
7. Zhu J., Zhou J., Guo J. et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy investigation on human breast cancer cells. Chemistry Central Journal. 2013. P. 7-37. (in Eng)
8. Diem M., Griffiths P.R., Chalmers J.M. Vibrational spectroscopy for medical diagnosis. London: Wiley, 2008, 358 p. (in Eng)
9. Wachsmann-Hogiu, S., Weeks T., Huser T. Chemical analysis in vivo and in vitro by Raman spectroscopy: from single cells to humans. Curr. Opin. Biotechnol., 2009, Vol. 20, P. 63-73. (in Eng)

УДК 615.22/322.074:581.

© И.Р. Баймухаметов, С.Р. Хасанова, Н.В. Кудашкина, 2018

И.Р. Баймухаметов, С.Р. Хасанова, Н.В. Кудашкина
**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
 ФЛАВОНОИДОВ В ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОМ СБОРЕ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

В связи с неуклонным ростом числа заболеваний печени поиск новых фитопрепаратов, обладающих гепатопротекторным действием, является актуальным. Для внедрения в практику новых лекарственных растительных препаратов необходимо разработать нормативный документ, регламентирующий качество фитопрепарата. В данной статье рассматриваются вопросы разработки методики количественного определения флавоноидов в новом гепатопротекторном сборе. Для разработки методики использован спектрофотометрический метод. Исследованы различные параметры экстракции флавоноидов. Подобраны оптимальные условия извлечения флавоноидов (измельченность сырья, концентрация этилового спирта, время экстракции), количество комплексообразователя, время образования комплекса флавоноидов с хлоридом алюминия. Согласно проведенным исследованиям разработана спектрофотометрическая методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид. Содержание флавоноидов в гепатопротекторном сборе в среднем составило $1,53 \pm 0,03\%$. На основании полученных данных разработан числовой показатель для включения в проект фармакопейной статьи для гепатопротекторного сбора – содержание флавоноидов не менее 1,2%.

Ключевые слова: спектрофотометрия, флавоноиды, гиперозид, гепатопротекторный сбор, количественное определение.

I.R. Baimukhametov, S.R. Khasanova, N.V. Kudashkina
**DEVELOPMENT OF THE METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION
 OF FLAVONOIDS IN HEPATOPROTECTIVE COLLECTION**

In connection with a steady increase in the number of liver diseases, the search for new herbal formulations that have a hepatoprotective effect is topical. To introduce new medicinal herbal preparations into practice, it is necessary to develop a regulatory document regulating the quality of herbal formulations. The article deals with the development of a methodology for the quantitative determination of flavonoids in a new hepatoprotective preparation. To develop the technique, a spectrophotometric method was used. Various parameters of extraction of flavonoids have been studied. Optimal conditions for the extraction of flavonoids (raw materials, ethyl alcohol concentration, extraction time), the amount of complexing agent, and the formation of a complex of flavonoids with aluminum chloride were detected. According to the research, a spectrophotometric method for quantifying the amount of flavonoids in terms of hyperoside was developed. The content of flavonoids in the hepatoprotective collection averaged $1.53 \pm 0.03\%$. Based on the data obtained, a numerical indicator was developed for the inclusion in the draft of a pharmacopoeial article for hepatoprotective collection - the content of flavonoids is not less than 1.2%.

Key words: spectrophotometry, flavonoids, hyperoside, hepatoprotective collection, quantitative content.

В настоящее время во всем мире наблюдается рост численности заболеваний печени. Сейчас более 2 млрд. человек страдают заболеваниями печени, что почти в 100 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции. Гепатиты являются наиболее распространённой патологией печени [1], поэтому актуален поиск новых лекарственных средств, обладающих гепатопротекторным действием. Использование фитопрепаратов позволило достигнуть хороших результатов в лечении патологии гепатобилиарной системы [2]. Для внедрения в практику новых лекарственных растительных препаратов необходимо разработать нормативный документ, регламентирующий качество фитопрепарата.

Цель исследований – разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в гепатопротекторном сборе.

Материал и методы

Объектом исследования стал гепатопротекторный сбор. Состав и соотношение компонентов сбора разработали сотрудники кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии Башкирского государственного медицинского университета. В состав сбора вошли 10 видов лекарственного растительного сырья, разрешенного для использования в медицинской практике на территории Российской Федерации.

Для количественного определения флавоноидов использован метод спектрофотометрии. Исследованы различные параметры экстракции для определения оптимальных условий извлечения флавоноидов, а также установлены необходимое количество комплексообразователя и время образования комплекса флавоноидов с хлоридом алюминия [3]. Спектрофотометрические исследования проводили на спектрофотометре SHIMADZU UV-1800 (Япония). В качестве

комплексообразователя использовали алюминия хлорид (III). УФ-спектр гепатопротекторного сбора измеряли в диапазоне от 400 до 450 нм. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием критерия Стьюдента [4].

Результаты и обсуждение

При разработке методики количественного определения необходимо было выбрать вещество, на которое будет производиться пересчет, и определить оптимальные условия его извлечения из сырья. При проведении предварительных хроматоденситометрических исследований установлено, что превалирующим флавоноидом является гиперозид. При измерении УФ-спектра спиртового извлечения из сбора с добавлением комплексообразователя максимум поглощения наблюдался при длине волны 412 нм, что по литературным данным соответствует максимуму поглощения гиперозида (рис. 1).

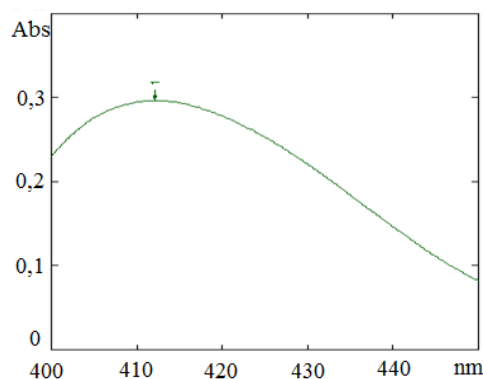


Рис. 1. УФ-спектр водно-спиртового извлечения сбора (70% этиловый спирт) с комплексообразующей добавкой

Для выбора оптимального экстрагента были получены извлечения из сбора с использованием 40, 50, 60, 70, 80, 95% этилового спирта. Наибольший выход флавоноидов наблюдался в извлечениях, полученных с помощью 70% этилового спирта (табл. 1).

Таблица 1

Влияние условий экстрагирования на содержание флавоноидов в извлечении (n=5)

Условия экстракции	Содержание флавоноидов, %	Условия экстракции	Содержание флавоноидов, %
Концентрация спирта, %		Время экстракции, мин	
40	0,69±0,03	10	0,65±0,03
50	0,74±0,02	15	0,79±0,04
60	0,79±0,04	30	0,80±0,04
70	0,84±0,04	45	0,78±0,03
80	0,83±0,04	60	0,76±0,03
95	0,39±0,01	90	0,86±0,04
Соотношение сырья и экстрагента		Измельченность сырья, мм	
1:10	0,78±0,03	1	1,19±0,05
1:50	1,01±0,04	2	0,89±0,04
1:100	0,99±0,04	3	1,01±0,03
1:150	0,97±0,04	4	0,77±0,02
1:200	0,83±0,03		
Кратность экстракции 1:50		Кратность экстракции 1:100	
Однократная	1,36±0,05	Однократная	1,49±0,06
Двукратная	1,44±0,06	Двукратная	1,31±0,05
Трехкратная	1,55±0,07	Трехкратная	1,10±0,04

Далее определяли оптимальную концентрацию и количество комплексообразователя. Установлено, что максимальная оптическая плотность наблюдалась при использовании в качестве комплексообразователя 2% и 4% спиртовые растворы алюминия хлорида (III) (рис.2). В связи с экономической целесообразностью далее нами была использована наименьшая концентрация комплексообразователя.

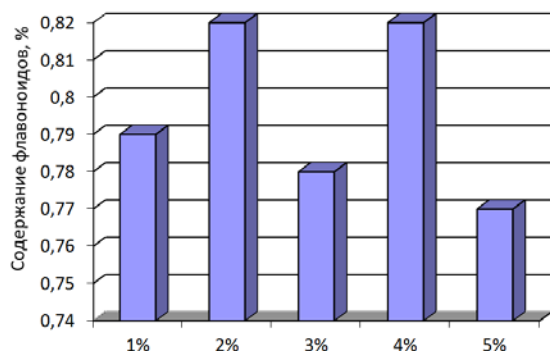


Рис. 2. Влияние концентрации комплексообразователя на результаты определения содержания флавоноидов

Изучалось также влияние количества комплексообразователя на результаты определения содержания флавоноидов. Оказалось, что наибольший показатель содержания флавоноидов наблюдался при добавлении 1 мл 2% раствора алюминия хлорида (рис. 3).

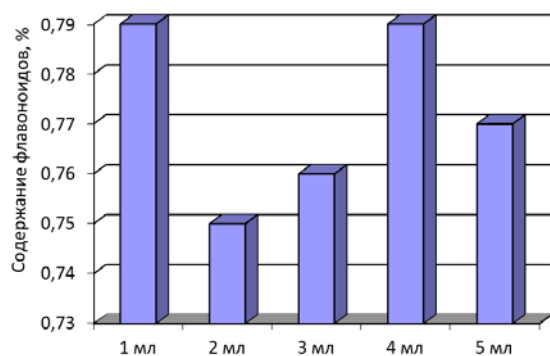


Рис. 3. Влияние количества комплексообразователя на результаты определения содержания флавоноидов

При определении временного промежутка протекания реакции комплексообразования установлено, что максимальная оптическая плотность наблюдается через 40 минут и комплекс остается стабильным не менее 1,5 часа (рис. 4)

Для определения оптимальной измельченности содержание флавоноидов определяли в сырье, измельченном до размеров частиц 1, 2, 3, 4 мм. Установлено, что оптимальной является измельченность сырья 1 мм. Результаты изучения влияния времени экстракции на результаты количественного определения

показали, что оптимальное время экстракции составляет 30 минут.

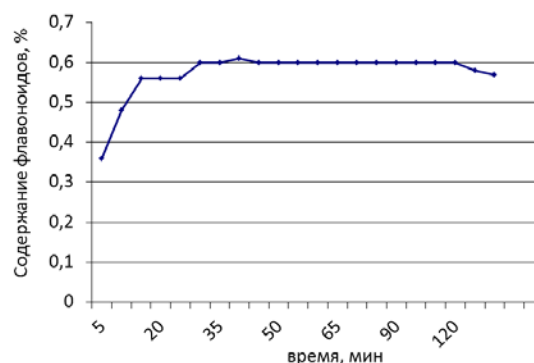


Рис. 4. Время образования и продолжительность устойчивости комплекса флавоноидов с комплексообразователем

Поскольку одним из параметров экстракции является соотношение сырья и экстрагента, нами исследовались различные соотношения – 1:10, 1:50, 1:100, 1:150 и 1:200. Оказалось, что при использовании соотношений 1:50 и 1:100 данные достоверно не различались между собой. Поэтому решено было проверить различную кратность экстракции при этих соотношениях. Установлено, что наибольшее содержание флавоноидов наблюдается при использовании 3-кратной экстракции при соотношении сырья и экстрагента 1:50. Результаты испытаний приведены в табл. 1.

На основании проведенных исследований разработана методика количественного определения флавоноидов в гепатопротекторном сборе: 0,5 г (точная навеска) сырья, измельченного до 1 мм, помещают в колбу на 250 мл, прибавляют 40 мл 70 % этилового спирта, присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане 15 минут. Затем извлечение фильтруют в мерную колбу на 100 мл. Далее дважды повторяют экстракцию при тех же условиях, добавляя к сырью в колбе по 30 мл 70 % этилового спирта. Все три извлечения объединяют и доводят в мерной колбе до 100 мл (раствор А).

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 4 мл раствора А, прибавляют 4 мл 2% спиртового раствора хлорида алюминия, 0,1 мл 30% раствора уксусной кислоты и доводят раствор до метки 95% этиловым спиртом (раствор В). Оптическую плотность полученного раствора измеряют через 40 минут на спектрофотометре при длине волны 412 нм в кювете толщиной слоя 1 см. Раствором сравнения служит следующий раствор: 4 мл раствора А, 0,1 мл 30% раствора уксусной кислоты и доведенный 95% этиловым спиртом до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Содержание суммы флавоноидов (X) в пересчете на гиперозид и абсолютно сухое сырье (в %) вычисляются по формуле:

$$X = \frac{D \times 100 \times 25 \times 100}{E \times m \times 4(100 - W)}$$

где

D – оптическая плотность исследуемого раствора (раствор В);

E – удельный показатель поглощения гиперозида с хлоридом алюминия, равный 380;

m – навеска сырья, г;

W – потеря в массе сырья при высушивании, %.

Полученные результаты содержания флавоноидов в гепатопротекторном сборе представлены в табл. 2.

Таблица 2

Содержание флавоноидов в пересчете на гиперозид в гепатопротекторном сборе							
№ серии	N	X _{ср}	P	t (p.f)	S _x	E _{аб}	E%
1	3	1,52	0,95	4,303	0,0061	0,026	1,71
2	3	1,53	0,95	4,303	0,0046	0,0198	1,29
3	3	1,55	0,95	4,303	0,008	0,034	2,22

Содержание флавоноидов в пересчете на гиперозид в трех сериях опытов составило 1,53±0,03%. Ошибка опыта не превышает 2,2%, что говорит о достоверности полученных результатов.

Заключение. Таким образом, на основании проведенных исследований разработана методика спектрофотометрического опреде-

ления суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в гепатопротекторном сборе. Содержание флавоноидов в гепатопротекторном сборе находится в пределах от 1,49 до 1,57%. В качестве числового показателя для включения в проект фармакопейной статьи на гепатопротекторный сбор предложен показатель «содержание флавоноидов не менее 1,2%».

Сведения об авторах статьи:

Баймухаметов Ильнур Рамильевич – студент 5 курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)271-22-85. Email: ilnurbaimukhametov@gmail.com.

Хасанова Светлана Рашитовна – д.фарм.н., доцент, профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svet-khasanova@yandex.ru.

Кудашкина Наталья Владимировна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: phytoart@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баймухаметов, И.Р. Сравнение содержания флавоноидов при получении полиэкстракта различными методами из гепатопротекторного сбора // И.Р. Баймухаметов // Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. – 2017. – № 3. – С. 45.
2. Шульпекова, Ю.О. Препараты растительного происхождения в лечении заболеваний печени / Ю.О. Шульпекова // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 337.
3. Потанина, А.П. Разработка методики количественного определения флавоноидов в растительном сборе «Кардиофит» / А.П. Потанина, С.Р. Хасанова, Н.В. Кудашкина // Башкирский химический журнал. – 2013. – Т. 20, № 3. – С. 60-62.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания. – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2015. – Ч. 1. – 1470 с. – Режим доступа: <http://www.femb.ru/femb>

REFERENCES

1. Bajmukhametov I.R. Sravnenie soderzhanija flavonoidov pri poluchenii polijekstrakta razlichnymi metodami iz gepatoprotektornogo sbora (To compare the content of flavonoids in obtaining preextracted different methods of hepatoprotective collection) Vestnik Juzhno-Kazahstanskoj gosudarstvennoj farmacevticheskoj akademii, 2017, № 3, p.45.
2. Shul'pekova, Ju.O. Preparaty rastitel'nogo proishozhdenija v lechenii zaboolevanij pecheni (Preparations of plant origin in the treatment of liver diseases) Rossijskij medicinskij zhurnal, 2006, № 4, p.337.
3. Potanina A.P., Khasanova S.R., Kudashkina N.V. Development of the method of quantitative determination of flavonoids in the plant species "Cardiophytum". Bashkir Chemical journal, 2013, vol.20, № 3, p. 60-62.
4. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii XIII izdaniya (State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition). Moscow, Nauchnyj centr jekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya, 2015, vol. 1, 1470 p.

УДК 615.015.33

© Коллектив авторов, 2018

Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова, И.Л. Никитина, Г.Р. Гайсина
ПЕРСПЕКТИВНЫЙ АНТИДЕПРЕССАНТ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В статье представлены результаты изучения острой токсичности и антидепрессивной активности гидразида 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты при однократном и длительном введении в широком диапазоне доз. Опыты поставлены на белых беспородных мышах. Однократно исследуемое соединение испытано в дозах 35 мг/кг,

23 мг/кг, 12 мг/кг, 5,4 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг и 0,97 мг/кг. При хроническом введении соединение вводилось в минимальной эффективной дозе (0,97 мг/кг) в течение 14 дней. Установлено, что гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты относится к классу малотоксичных соединений. В тестах «подвешивание за хвост» и «принудительное плавание» показано, что наиболее выраженное антидепрессивное действие соединение проявляет после однократного введения в дозе 5,4 мг/кг, снижая индекс депрессивности (ИД) на 61% по сравнению с контролем. При хроническом введении в дозе 0,97 мг/кг гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты оказывает антидепрессивное действие, сопоставимое с эффектом препарата сравнения флуоксетина. В тесте «открытое поле» исследуемое соединение при однократном и длительном внутривнутрибрюшинном введении не влияет на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональную тревожность мышей.

Ключевые слова: мыши, антидепрессивная активность, однократное введение, хроническое введение.

L.A. Valeeva, G.G. Davlyatova, I.L. Nikitina, G.R. Gaysina
PROMISING ANTIDEPRESSANT AMONG XANTINE DERIVATIVES

The paper presents the results of the study of acute toxicity and antidepressant activity of hydrazide of 2-[1,3-dimethyl-7-(tiethanil-3) xanthinyl-8-thio]acetic acid with a single and long-term administration in a wide dose range. The experiments were performed on white outbred mice. A singly studied compound was tested at doses of 35 mg / kg, 23 mg / kg, 12 mg / kg, 5.4 mg / kg, 3.7 mg / kg, 1.95 mg / kg and 0.97 mg / kg. In chronic administration, the compound was administered at the lowest effective dose (0.97 mg / kg) during 14 days. It was found that hydrazide of 2- [1,3-dimethyl-7-(tiethanil-3)xanthinyl-8-thio]acetic acid belongs to the class of low-toxic compounds. In the tests, "tail suspension" and "forced swimming" showed that the most pronounced antidepressant effect of the compound is after a single dose of 5.4 mg / kg, reducing the ID by 61% compared with the control. In chronic administration at a dose of 0.97 mg / kg, 2-[1,3-dimethyl-7-(tiethanil-3)xanthinyl-8-thio]acetic acid hydrazide has an antidepressant effect comparable to that of the comparative preparation fluoxetine. In the "open field" test, the compound under study with a single and prolonged intraperitoneal injection does not affect the motor and orienting-research activity and emotional anxiety of mice.

Key words: mice, antidepressant activity, single administration, chronic administration.

На сегодняшний день создан огромный ассортимент антидепрессантов, различных по фармакологическому и нейрохимическому профилю [10]. Они применяются как в психиатрической, так и в общей практике [9]. В связи с регистрацией серьезных и порой опасных для жизни нежелательных лекарственных реакций поиск новых антидепрессантов является актуальной задачей фармакологии. В последние десятилетия внимание отечественных и зарубежных фармакологов привлекают новые производные ксантина. Ранее среди новых производных ксантина нами был обнаружен гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3) ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, проявивший при скрининге антидепрессивную активность и требующий дальнейшего изучения [3].

Поэтому целью представленной работы явилось изучение острой токсичности и антидепрессивной активности гидразида 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты при однократном и хроническом введении в различных дозах.

Материал и методы

Опыты были поставлены на 260 беспородных мышках-самцах массой 20-23 г, выращенных в ГУП «Иммунопрепарат» (г.Уфа). Животные находились в стандартных условиях вивария при естественном свето-темновом режиме, свободном доступе к воде и полнорационному корму в соответствии с ГОСТом Р50258-92.

Эксперименты были выполнены при строгом соблюдении всех требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986 г.), приказа МЗ РФ от 01 апреля

2016 г. № 199н "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики".

Объектом исследования явился гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (лабораторный шифр 4.112), синтезированный на кафедре фармацевтической химии с курсом аналитической химии ФГБОУ ВО БГМУ (зав. каф. профессор Халиуллин Ф.А.) [7].

Острую токсичность гидразида 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты определяли при однократном внутривнутрибрюшинном введении в диапазоне доз от 100 до 1000 мг/кг. Для расчета LD₅₀ использовали метод Литчфилда и Уилкоксона [1].

Для определения антидепрессивной активности соединение вводили в виде суспензии однократно внутривнутрибрюшинно в дозах, равных 1/20, 1/30, 1/60, 1/130, 1/180, 1/360 и 1/720 от ЛД₅₀ (35 мг/кг, 23 мг/кг, 12 мг/кг, 5,4 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг и 0,97 мг/кг соответственно), а также длительно в минимальной эффективной дозе (0,97 мг/кг) в течение 14 дней. Суспензию готовили с использованием стабилизатора Твин-80. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество 0,9% раствора натрия хлорида с Твин-80. В качестве препарата позитивного контроля использовали флуоксетин в дозе 10 мг/кг.

Антидепрессивную активность изучали с использованием тестов «подвешивание за хвост» (TST) и «принудительное плавание» в модификации Е.В. Щетинина (FST) [2,11]. Антидепрессивный эффект оценивали по длительности иммобилизации (ИМ TST, ИМ FST) и индексу депрессивности (ИД FST). Визуальную оценку поведения животных проводили с использованием программы

«BrainTest», разработанной на кафедре фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии БГМУ [8].

Влияние гидразида 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты на индивидуальное поведение мышей определяли в тесте «открытое поле» после однократного и многократного введений [5].

Статистический анализ проводили с помощью программы «Statistica 6.1.», используя непараметрические критерии Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$ [4].

Результаты и обсуждение

В результате изучения острой токсичности установлено, что LD_{50} гидразида 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты составляет 700 мг/кг, т.е. по классификации К.К. Сидорова он относится к классу малотоксичных соединений.

Однократное введение исследуемого соединения в широком диапазоне доз оказы-

вало выраженное влияние на ИД в тесте FST (рис. 1). Так, в группах животных, получавших гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты в дозах 35 мг/кг, 12 мг/кг, 5,4 мг/кг, 3,7 мг/кг, 1,95 мг/кг и 0,97 мг/кг ИД статистически значимо снижался на 39%, 58%, 61%, 42%, 39% и 42% соответственно по сравнению с контролем. Наиболее выраженное действие гидразида 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты проявил в дозе 5,4 мг/кг, снижая ИД на 61% по сравнению с контролем. Важно отметить, что исследуемое соединение в минимальной дозе (0,97 мг/кг) значительно снижал ИД (на 52%) по сравнению с контролем. Препарат сравнения флуоксетин в дозе 10 мг/кг снижал ИД на 32%.

В тесте TST препарат сравнения флуоксетин и гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты после однократного внутрибрюшинного введения не изменяли длительность иммобилизации.

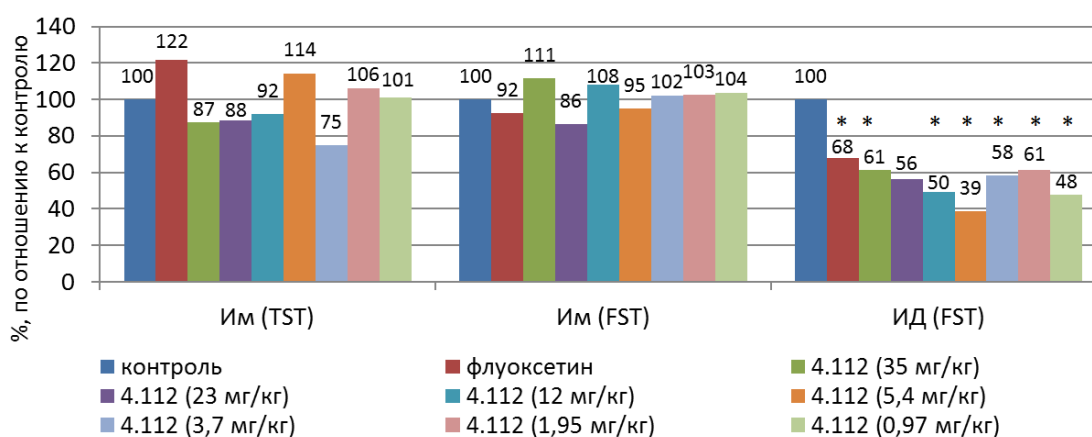


Рис. 1. Влияние 4.112 и флуоксетина на время иммобилизации и индекс депрессивности в тестах TST и FST.

* $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контролем для непараметрического критерия Манна–Уитни

В тесте «открытое поле» (рис. 2) установлено, что при однократном внутрибрюшинном введении в диапазоне доз от 0,97 до 35 мг/кг гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-

3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты не влияет на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональную тревожность белых беспородных мышей.

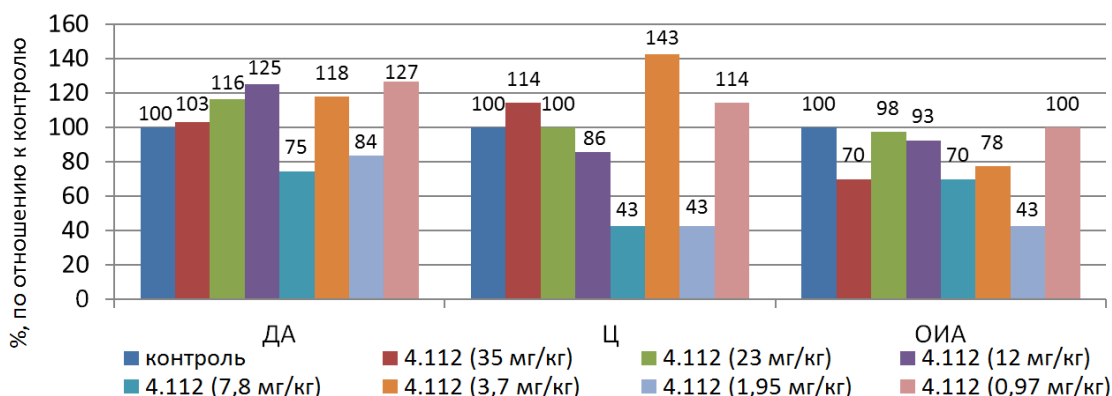


Рис. 2. Влияние 4.112 на параметры индивидуального поведения в тесте «открытое поле».

* $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контролем для непараметрического критерия Манна–Уитни

После хронического введения в тесте TST препарат сравнения флуоксетин статистически значимо снижал время иммобилизации мышей на 25% по сравнению с контролем (рис. 3.). В группе животных, получавших гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, длительность иммобилизации не отличалась от таковой контрольной группы.

В тесте FST ни препарат сравнения флуоксетин, ни гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты не изменяли длительность иммобилизации, однако вызывали статистически значимое изменение индекса депрессивности (рис. 3). После 14-дневного введения исследуемое соединение снижало ИД на 42% по сравнению с контрольной группой. Препараты сравнения флуоксетин в дозе 10 мг/кг снижал ИД также на 42% по сравнению с контролем. По антидепрессивной активности эффект гидразида 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты был сопоставим с таковым флуоксетина.

Таким образом, результаты исследования доказали наличие выраженной антидепрессивной активности гидразида 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты при хроническом введении.

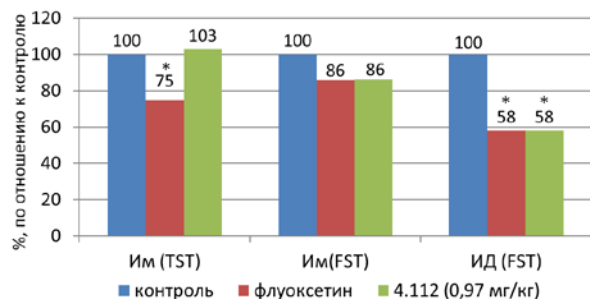


Рис. 3. Влияние 4.112 и флуоксетина на время иммобилизации и индекс депрессивности мышей в тестах TST и FST при хроническом введении. * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контролем для непараметрического критерия Манна–Уитни

В тесте «открытое поле» (рис. 4) параметры индивидуального поведения опытных мышей после 2-недельного внутрибрюшинного введения гидразида 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты оставались на уровне контрольных значений.

Следовательно, гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты в минимальной эффективной дозе 0,97 мг/кг при длительном введении не влияет на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность, а также на эмоциональную тревожность, т.е. не оказывают ни психостимулирующего, ни психоседативного эффекта.

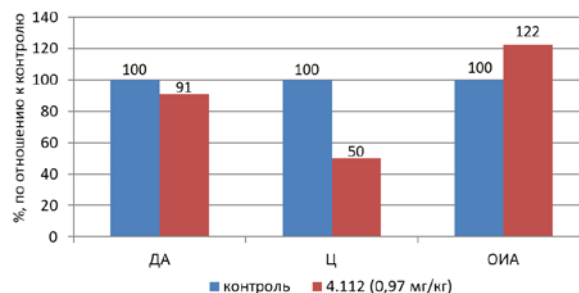


Рис. 4. Влияние 4.112 на индивидуальное поведение мышей в тесте «открытое поле» при хроническом введении. * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контролем для непараметрического критерия Манна–Уитни

Выводы

1. Гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты относится к классу малотоксичных соединений ($LD_{50} = 700$ мг/кг).
2. Однократное внутрибрюшинное введение гидразида 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты в диапазоне доз от 0,97 до 35 мг/кг оказывает антидепрессивное действие на белых беспородных мышей. В дозе 5,4 мг/кг эффект 4.112 превосходит эффект препарата сравнения флуоксетина.
3. При хроническом введении в минимальной эффективной дозе (0,97 мг/кг) гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты оказывает антидепрессивное действие, сравнимое с действием флуоксетина.
4. Гидразид 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты при однократном и длительном введении не влияет на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональную тревожность мышей.

Сведения об авторах статьи:

Валеева Лилия Анваровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 272-49-25. E-mail: bsmu.pharmacology2@yandex.ru.

Давлягова Гульнара Гаяновна – ассистент кафедры фармакологии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 272-49-25. E-mail: madina_gabashi@mail.ru.

Никитина Ирина Леонидовна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 272-49-25. E-mail: irennixleo@gmail.com.

Гайсина Гульшат Ралифовна – ассистент кафедры фармакологии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 272-49-25. E-mail: gaysina-gulshat@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленький, М.А. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. А. Беленький. – Л.: Медгиз, 1963.
2. Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели «депрессивного» состояния / Е.В. Щетинин [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности. – 1989. – № 5. – С.958-964.
3. Валеева, Л.А. Антидепрессивные свойства гидразида 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова, Ф.А. Халиуллин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т.80, №12. – С.9-11.
4. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
5. Изучение нейропсихофармакологических эффектов нового производного глутаминовой кислоты соединения РГПУ-197 / В.В. Багметова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, № 1. – С.54-59.
6. Котов, А.М. Антидепрессанты в кардиологии / А.М. Котов, А.Д. Стоцкий, Д.Б. Колесников // Клиническая медицина. – 2012. – № 10. – С. 11-16.
7. Муратаев, Д.З. Синтез и строение илиденгидразидов 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Д.З. Муратаев, Ю. В. Шабалина, Ф. А. Халиуллин // Башкирский химический журнал. – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 220-222.
8. Программа для ЭВМ Bvaintest / Р.А. Габидуллин, И.Л. Никитина, О.А. Иванова, Е.К. Алёхин // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2008610170.
9. Рачин, А.П. Депрессивные и тревожные расстройства / А.П. Рачин, Е.В. Михайлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 104 с.
10. Шимановский, Н.Л. Молекулярная и нанофармакология / Н.Л. Шимановский, М.А. Епинетов, М.Я. Мельников. – М.: Физико-математическая литература, 2010. – 624 с.
11. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice / Steru L., Chermat R., Thierry B. [et al.] // Psychopharmacology (Berl.). – 1985. – Vol. 85. – № 3. – P.367-370.

REFERENCES

1. Belen'kij, M. A. Elements of quantitative assessment of pharmacological effect. Leningrad, Medgiz, 1963, 151 p. (In Russ)
2. Shchetinin E.V. et al. Chrono-biological approach to forced swimming test as a model of behavioural depression. I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity, 1989, № 5, p. 958-964. (In Russ)
3. Valeeva L.A., Davlyatova G.G., Haliullin F.A. Antidepressant properties of 2-[1,3-dimethyl-7-(thietanyl-3)xanthinyl-8-thio]acetic acid hydrazides. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya, 2017, vol. 80, № 12, p. 9-11. (In Russ)
4. Glanc S. Mediko-biologicheskaya statistika (Medical and biological statistics). Moscow, Praktika, 1998, 459 p. (In Russ)
5. Bagmetova V.V. et al. The study of the neuropsychopharmacological effects of the new derivative of glutamic acid, the rgpu-197 compound. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy, 2012, vol.10, № 1, p.54-59. (In Russ)
6. Kotov A.M., Stockij A.D., Kolesnikov D.B. Antidepressants in cardiology. Clinical Medicine, 2012, № 10, p. 11-16. (In Russ)
7. Murataev D.Z., Shabalina YU. V., Khaliullin F. A. Synthesis and structure of ylidenhydrazides of 2-[1-ethyl-3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthinyl-8-thio]acetic acid. Bashkortostan Medical Journal. 2012, № 19 (1), p. 220-222. (In Russ)
8. Gabidullin R.A., Nikitina I.L., Ivanova O.A., Alyohin E.K. Braintest computer program. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlya EHVМ № 2008610170. (In Russ)
9. Rachin A.P., Mihajlova E.V. Depressivnye i trevozhnye sostoyaniya (Depressive and anxiety disorders). M.: GEHOTAR-Media, 2010, 103 s. (In Russ)
10. Shimanovskij N.L., Epinetov M.A., Mel'nikov M.YA. Molekulyarnaya i nanofarmakologiya (Molecular and nanopharmacology). Moscow, Fiziko-matematicheskaya literatura, 2010, 624 p. (In Russ)
11. Steru L., Chermat R., Thierry B. et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. Psychopharmacology (Berl.). 1985, Vol. 85, № 3, P. 367-370. (In Eng)

УДК 547-327: 615.31: 615.33

© Коллектив авторов, 2018

А.Ф. Газизова, Е.Р. Курбатов, А.А. Бобылева, А.А. Курбатова, Н.В. Дозморова
**ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
 ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРАЗИДОВ-NH-2-МЕТОКСИБЕНЗОИЛ-5-
 ЙОДАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

*ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
 Минздрава России, г. Пермь*

Интересным и перспективным классом соединений в области синтеза являются производные антраниловой кислоты, которые стали известными благодаря наличию широкого спектра фармакологической активности.

Реакцией конденсации гидразида NH-2-метоксibenзоил-5-йодантраниловой кислоты с ароматическими альдегидами в среде этанола в присутствии хлороводородной кислоты при перемешивании в течение часа при температуре 18-20°C были получены соответствующие R-бензилиденгидразиды. Чистоту полученных продуктов контролировали с помощью хроматографии в тонком слое (ТСХ). Структура соединений подтверждена методом ЯМР 1H – спектроскопии.

У полученных новых соединений исследована противомикробная и противогрибковая активности. По результатам исследования установлено, что полученные вещества проявляют угнетающее действие на рост бактериальных и грибковых культур в концентрации 1000 мкг/мл.

Ключевые слова: синтез, 5-йодантраниловая кислота, противомикробная активность, противогрибковая активность.

A.F. Gazizova, E.R. Kurbatov, A.A. Bobyleva, A.A. Kurbatova, N.V. Dozmorova
**OBTAINING AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF SUBSTITUTED
 HYDRAZIDES-NH-2-METOXYBENZOYL-5-IODANTRANILIC ACID**

Derivatives of anthranilic acid, which became known as representatives of a wide range of pharmacological activities, are an interesting and promising class of compounds in the field of synthesis.

R-benzylidenhydrazides were obtained by the reaction of condensation of hydrazide NH-2-methoxybenzoyl-5-iodoanthranilic acid with aromatic aldehydes in the ethanol medium in the presence of hydrochloric acid under stirring for 1 hour at a temperature of 18-20°C. Purity of the obtained products was controlled by TLC. The structure of the compounds was confirmed by ¹H NMR spectroscopy.

Antimicrobial and antifungal activities were investigated in the obtained new compounds. According to results of the study, the obtained substances exhibit a depressing effect on the growth of bacterial and fungal cultures in a concentration of 1000 mcg/ml.

Key words: synthesis, 5-iodoanthranilic acid, antimicrobial activity, antifungal activity.

Одними из актуальных задач фармацевтической химии являются поиск, изучение и внедрение новых фармакологически активных соединений с низкой токсичностью в клиническую практику. Являясь веществами природного происхождения, производные антралиновой кислоты проявляют широкий спектр фармакологической активности (противовирусная, противомикробная, противовоспалительная, анальгетическая) при малой токсичности [2,5,6]. В связи с проблемой нарастающей антибиотикорезистентности жизненно необходимо расширить ряд используемых противомикробных средств.

Целью работы явились синтез новых соединений в ряду R-бензилиденгидразидов NH-2-метоксибензоил-5-йодантралиновой кислоты и исследование биологической активности полученных веществ.

Материал и методы. Экспериментальная химическая часть. Исходным продуктом синтеза является NH-2-метоксибензоил-5-йодантралиловая кислота (I), которая циклизуется в среде пропионового ангидрида в 2-(2-метоксифенил)-6-йод-3,1-бензоксазин-4-он (II). Перемешиванием соединения (II) в среде этилового спирта с гидразингидратом в течение часа при температуре 18-20 °С синтезирован гидразид NH-2-метоксибензоил-5-йодантралиловой кислоты (III) (рис. 1) [1].

При последующей конденсации соединения III с альдегидами ароматического ряда при температуре 18-20 °С в среде этанола в присутствии каталитического количества концентрированной хлороводородной кислоты получены соответствующие R-бензилиденгидразиды NH-2-метоксибензоил-5-йодантралиловой кислоты (IV – X) (рис. 2).

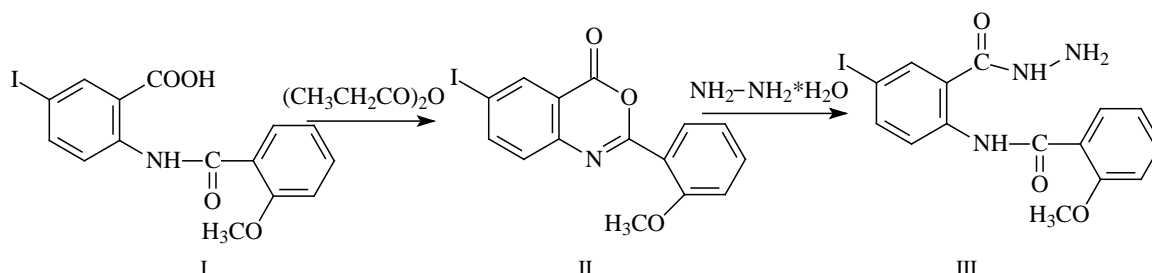


Рис. 1. Схема синтеза гидразид NH-2-метоксибензоил-5-йодантралиловой кислоты

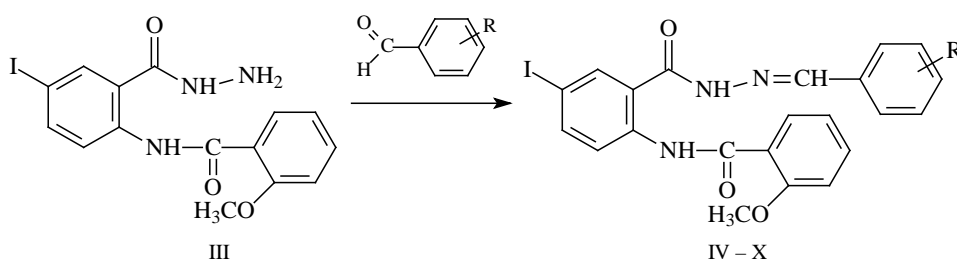


Рис. 2. Схема синтеза R-бензилиденгидразидов NH-2-метоксибензоил-5-йодантралиловой кислоты

Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Bruker AM-300 (300 МГц), растворитель – ДМСО-d₆, внутренний стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Контроль за чистотой полученных продуктов осуществлен с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) в системе бензол – хлороформ – ацетон (9:1:1) на пластинках «Сорбфил ПТСХ-П-В» (ТУ 26-11-17-89), детектирование пятен осуществляли парами йода. Полученные величины R_f лежат в интервале от 0,3 до 0,7.

Метод получения 2-(2-Метоксифенил)-6-йод-3,1-бензоксазин-4-она (II)

К взвеси 0,008 моль NH-2-метоксибензоил-5-йодантралиловой кислоты (I) добавляют 0,0032 моль пропионового ангидрида и кипятят на водяной бане в течение часа. Полученный осадок отфильтровывают, промывают ледяной уксусной кислотой и сушат. Выход – 69,7%. T_{пл}=260-262°C. ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 3,77 т (3H, OCH₃); 7,09-8,51 м (7H, 2Ar).

Метод получения гидразида NH-2-метоксибензоил-5-йодантраниловой кислоты (III)

К взвеси 0,001 моль бензоксазин-4-она (II) в 5 мл этанола добавляют 0,0012 моль гидразингидрата в 2 мл этанола и перемешивают в течение часа при температуре 18-20 °С. Полученный осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход – 73,1%. $T_{пл}$ = 220-222 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3,91 т (3H, OCH₃); 5,64 д (2H, NH₂); 7,26-8,46 м (7H, 2Ar); 12,29 с (H, CONH + NHCO).

Метод получения 4-бром-бензилиденгидразида NH-2-метоксибензоил-5-йодантраниловой кислоты (IV)

К взвеси 0,001 моль гидразида NH-2-метоксибензоил-5-йодантраниловой кислоты (III) в 5 мл этанола добавляют 0,0012 моль альдегида и 1-2 капли концентрированной хлороводородной кислоты и перемешивают в течение часа при температуре 18-20 °С. Избыток кислоты нейтрализуют Na₂CO₃ до pH=7. Полученный осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход – 68,5%. $T_{пл}$ = 240 °С.

Соединения V–X получены аналогично.

Экспериментальная биологическая часть. Противомикробную (ПМА) и противогрибковую (ПГА) активности определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [4]. Диметилсульфоксид использовался в качестве растворителя для исследуемых соединений. ПМА оценивали по отношению к фармакопейным штаммам кишечной палочки *Escherichia coli* ATCC 25922 и золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, ПГА – *Candida albicans* ATCC 885-653 [3]. Посевы

производили в мясоептонный бульон (ПМА) и жидкую среду Сабуро (ПГА) с различной концентрацией испытуемых соединений. Микробная нагрузка составила 250000 микробных тел на 1 мл.

Контрольные и опытные пробирки выдерживали в термостате при температуре 37 °С и учитывали результаты через 18-20 часов. Под воздействием исследуемых соединений регистрировали наличие или отсутствие роста бактериальных (грибковых) культур. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию веществ (МПК, мкг/мл), которая задерживает рост соответствующего тест-штамма. В качестве эталонов сравнения для ПМА использовали диоксидин, фурацилин, хлорамин Б, для ПГА – флуконазол. Аналогичным образом проводили испытание активности препаратов сравнения.

Результаты и обсуждение

Синтезированные соединения являются кристаллическими или аморфными веществами белого, желтого и зеленого цвета, нерастворимыми в воде, этаноле, растворимыми в органических растворителях (ДМСО, ДМФА). Структура полученных соединений подтверждена данными ЯМР 1H - спектроскопии.

В спектрах ЯМР 1H -соединений наблюдаются сигналы протонов метокси группы при 3,84-3,94 м.д. в виде триплета, ароматических протонов в виде мультиплета в области 6,63-8,83 м.д., синглеты протонов гидразидных групп при 11,53-11,91 м.д., синглеты протонов амидных групп при 11,65-12,19 м.д.

Физико-химические и спектральные характеристики полученных веществ представлены в табл. 1. Результаты исследования биологического действия обобщены и представлены в табл. 2.

Таблица 1

Физико-химические и спектральные характеристики R-бензилиденгидразидов NH-2-метоксибензоил-5-йодантраниловой кислоты

Соединение	R	$T_{пл}$, °С	Выход, %	ЯМР 1H , δ , м.д.
IV	4-Br	224	68,5	3,93 т (3H, OCH ₃); 7,23 – 8,49 м (12H, 3Ar + CH); 11,73 с (H, CONH); 12,06 с (H, NHCO).
V	4-N(CH ₃) ₂	180-182	57,3	2,97 т (3H, 2CH ₃); 3,93 т (3H, OCH ₃); 6,74– 8,42 м (12H, 3Ar + CH); 11,55 с (H, CONH); 12,14 с (H, NHCO).
VI	4-NO ₂	244	71,4	3,91 т (3H, OCH ₃); 7,02 – 8,49 м (12H, 3Ar + CH); 11,53 с (H, CONH); 12,16 с (H, NHCO).
VII	2,4-OCH ₃	237-238	78,1	3,84 т (3H, OCH ₃); 3,87 т (6H, 2OCH ₃); 6,63 – 8,73 м (11H, 3Ar + CH); 11,91 с (H, CONH); 11,98 с (H, NHCO).
VIII	2-OH, 5-NO ₂	242-244	55,7	3,91 т (3H, OCH ₃); 6,93– 8,49 м (11H, 3Ar + CH); 9,19 с (1H, OH); 12,09 с (H, CONH + NHCO).
IX	4-N(C ₂ H ₅) ₂	168-170	64,2	1,12 т (6H, 2CH ₃); 3,37 м (4H, 2CH ₂); 3,94 т (3H, OCH ₃); 6,69-8,43 м (12H, 3Ar + CH); 11,49 с (H, CONH); 11,65 с (H, NHCO).
X	2-NO ₂	240-242	70,3	3,91 т (3H, OCH ₃); 7,05 – 8,83 м (12H, 3Ar + CH); 11,54 с (H, CONH); 12,19 с (H, NHCO).

Противомикробная и противогрибковая активности соединений I – IX

Соединение	МПК, мкг/кг		
	St.aureus ATCC6 6538-P	E.coli ATCC 25922	C. albicans ATCC 885-653
I	1000	1000	1000
II	1000	1000	1000
III	1000	1000	1000
IV	1000	1000	1000
V	1000	1000	1000
VI	1000	1000	1000
VII	1000	1000	1000
VIII	1000	1000	1000
IX	1000	1000	1000
Диоксидин	500	31	-
Фурацилин	250	125	-
Хлорамин Б	500	250	-
Флуконазол	-	-	32

По результатам исследования установлено, что полученные вещества проявляют угнетающее действие в концентрации 1000 мкг/мл на рост бактериальных культур *Esherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, культуры гриба *Candida albicans*.

Таким образом, нами были получены замещенные бензилиденгидразиды NH-2-метоксибензоил-5-йодантраниловой кислоты. Структуру новых соединений установили методом ЯМР ¹H-спектроскопии и выявили, что вещества данного ряда проявляют слабую антибактериальную и противогрибковую активности.

Сведения об авторах статьи:

Газизова Асия Фаниловна – аспирант кафедры фармацевтической химии ФОО ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. E-mail: asiya_gazizova@mail.ru.

Курбатов Евгений Раисович – д. фарм. н., доцент кафедры фармацевтической химии ФОО, проректор по УВР ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. E-mail: kurbatov@pfa.ru.

Бобылева Александра Александровна – к. фарм. н., доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. E-mail: aleksa.gagarina@yandex.ru.

Курбатова Алевтина Анатольевна – к. фарм. н., доцент кафедры аналитической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2.

Дозморова Наталья Викторовна – к. фарм. н., доцент кафедры фармацевтической химии ФДПО и ФЗО, проректор по НИР ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. E-mail: dozmorova-nv@pfa.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Газизова, А.Ф. Синтез, свойства и противомикробная активность R-бензилиденгидразидов NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты / А.Ф. Газизова, Е.Р. Курбатов, А.А. Бобылева // Сб. трудов III международной научно-практической конференции «Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук». Praha, Printing house, 2016, с. 31-35.
- Синтез, свойства и противомикробная активность NH-(N'-R-бензилиденгидразинооксалил) антраниловых кислот / Л.М. Коркодинова [и др.] // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2017. – № 1. – С. 160-163.
- ОФС.1.2.4.0002.15 Микробиологическая чистота. [Электронный ресурс]. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-4-0002-15-mikrobiologicheskaya-chistota/>
- Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев. – М., 2005. – С.516-522.
- Anthranilic acid-based diamides derivatives incorporating arylisoxazoline pharmacophore as potential anticancer agents: design, synthesis and biological evaluation / Liqiao Shi [at al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – 54. – P. 549-556.
- Beniwal, M. Antiinflammatory, antimicrobial activity and QSAR studies of anthranilic acid derivatives / M. Beniwal, V. Lather, V. Judge // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences – 2015. – Vol. 4, №9. – P. 1443-1451.

REFERENCES

- Gazizova, A.F., Kurbatov E.R., Bobileva A.A. Sintez, svoystva i protivomikrobnaya aktivnost' R-benzilidengidrazidov NH-benzoil-5-yodantranilovoy kisloty (Synthesis, properties and antimicrobial activity of R-benzylidenhydrazides of NH-benzoyl-5-iodoanthranilic acid). Materialy III mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Sovremennyye problemy razvitiya fundamental'nykh i prikladnykh nauk». Praha, Printing house., pp 31-35 (In Russ.).
- Korkodinova L.M. et al. NH-(N'-R-benzilidenhydrazinoxalyl) anthranilic acids: synthesis, properties and antimicrobial activity. Vestnik VGU, seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya. 2017, no 1, pp 160-163 (In Russ).
- OFS.1.2.4.0002.15 Mikrobiologicheskaya chistota. [GPA Microbiological purity]. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-4-0002-15-mikrobiologicheskaya-chistota/> (In Russ)
- Khabriyev, R.U. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances], Moscow, 2005, pp.516-522. (In Russ)
- Liqiao Shi et al. Anthranilic acid-based diamides derivatives incorporating arylisoxazoline pharmacophore as potential anticancer agents: design, synthesis and biological evaluation. European Journal of Medicinal Chemistry, 2012, no 54, p. 549-556.
- Beniwal, M., Lather V., Judge V. Antiinflammatory, antimicrobial activity and QSAR studies of anthranilic acid derivatives. World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences, 2015, Vol. 4, №9, p. 1443-1451.

И.Л. Дроздова, Я.С. Трембаля, Е.И. Минакова
**ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО И АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ
 ЦВЕТКОВ ЛУННИКА ОДНОЛЕТНЕГО
 (LUNARIA ANNUA L.) СЕМЕЙСТВА BRASSICACEAE**

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Курск*

Род Лунник (*Lunaria L.*) семейства капустные (Brassicaceae) во флоре России представлен 2 видами, из которых лунник однолетний (*Lunaria annua L.*) широко культивируется как декоративное растение. Его можно рассматривать как перспективный отечественный источник лекарственного растительного сырья. Для внедрения нового вида сырья в научную медицину необходимо изучение морфологического и анатомического строения лунника однолетнего и выявление его характерных диагностических признаков.

В статье приведены результаты изучения морфологических и анатомических признаков цветков лунника однолетнего (*Lunaria annua L.*). Изучение макро- и микродиагностических признаков проводили согласно общим фармакопейным статьям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания. В результате проведенных исследований выявлены характерные диагностические признаки, которые позволяют достоверно идентифицировать лекарственное растительное сырье и могут быть использованы при разработке нормативной документации по разделам «Внешние признаки» и «Микроскопические признаки». Морфолого-анатомические признаки цветков лунника однолетнего изучены впервые.

Ключевые слова: лунник однолетний, *Lunaria annua L.*, Brassicaceae, цветки, морфологические и анатомические признаки, идентификация растительного сырья.

I.L. Drozdova, Ya.S. Trembalya, E.I. Minakova

**THE STUDY OF MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STRUCTURE
 OF LUNARIA ANNUA L. FLOWERS OF THE FAMILY BRASSICACEAE**

The genus *Lunaria L.* of the family Brassicaceae in the flora of Russia is represented by 2 species, of which 1 species – *Lunaria annua L.* is widely cultivated as an ornamental plant. *Lunaria annua L.* can be considered as a promising domestic source of medicinal plant raw materials. The ability to use a new type of raw material in scientific medicine makes it necessary to study the morphological and anatomical structure of *Lunaria annua L.* and detection of its characteristic diagnostic signs.

The article presents the results of studying the morphological and anatomical features of the flowers of *Lunaria annua L.* The study of macro- and microdiagnostic features was carried out according to the General Pharmacopoeia articles of the state Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition. The result of the research revealed the characteristic diagnostic features that allow to reliably identify medicinal plant material, and can be used in the development of regulatory documents for «External features» and «Microscopic features». Morphological and anatomical characteristics of flowers of *Lunaria annua L.* were studied for the first time.

Key words: *Lunaria annua L.*, Brassicaceae, flowers, morphological and anatomic features, raw material identification.

Род Лунник (*Lunaria L.*) семейства капустные (Brassicaceae) во флоре России представлен 2 видами [3,9], из которых лунник оживающий (*Lunaria rediviva L.*) имеет ограниченное распространение и повсеместно нуждается в охране [2], а лунник однолетний (*Lunaria annua L.*) широко культивируется как декоративное растение; иногда он дичает, встречается как заносное [10]. Данный вид выращивают в Европейской части России, Западной Сибири, на Северном Кавказе, в западной части Восточной Европы, в Крыму [3,8,10,12,13].

Это однолетнее (в культуре – двулетнее) травянистое растение высотой от 30 до 100 см с прямостоячим ветвистым стеблем. Листья простые, цельные, короткочерешковые или почти сидячие, широкояйцевидной формы, шершаво-волосистые; листорасположение очередное. Цветки фиолетовые, лиловые или белые, собраны на концах стеблей в соцветия – кисти. Свое название растение получило из-за особенностей строения плода. Плод – крупный плоский стручочек, напоминающий полную луну или монетку, широкоэллиптической (почти округлой) формы дли-

ной от 3 до 4,5 см [7,10] с пленчатой серебристой, полупрозрачной перегородкой, к которой прикрепляются семена. Цветет в мае – июне на второй год после посева, плодоносит в августе–сентябре.

В химическом отношении лунник однолетний практически не изучен. Литературные данные показывают, что в его семенах обнаружен лунарин [13]. Однако многолетний опыт использования в научной и народной медицине и богатый химический состав других представителей семейства капустные обуславливает целенаправленное химическое изучение рода Лунник и внедрение его в официальную медицину. Из данных литературы известно, что близкородственный вид – лунник оживающий – применяется в народной медицине как диуретическое средство, а также при заболеваниях нервной системы (при эпилепсии) [2]. Однако ввиду его ограниченного распространения внедрение в официальную медицину экономически нецелесообразно. Поэтому лунник однолетний можно рассматривать как перспективный источник лекарственного сырья семейства капустные. Возможность его широкого культивирования,

нетребовательность в уходе позволяют говорить о значительной сырьевой базе данного вида и экономической целесообразности его интродукции, что в условиях импортозамещения является особенно актуальным. А возможность его внедрения в научную медицину обуславливает необходимость в проведении морфолого-анатомических исследований с целью установления диагностических признаков подлинности сырья.

Цель исследования – изучить морфологическое и анатомическое строение цветков лунника однолетнего флоры Центрального Черноземья и выявить их макро- и микродиагностические признаки.

Материал и методы

Объектом исследования являлись цветки лунника однолетнего. Образцы сырья собирали в 2017 г. в фазу массового цветения в окрестностях г. Курска. Для проведения исследований использовали свежесобранные, высушенные и фиксированные (в смеси: спирт этиловый 96% – вода очищенная – глицерин (в соотношении 1:1:1)) образцы сырья [4,6,11,15,16]. Изучение макро- и микродиагностических признаков проводили согласно общим фармакопейным статьям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания (ОФС.1.5.1.0004.15 «Цветки», ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследований ле-

карственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов») [1]. Для изучения препаратов использовали световой микроскоп «Биолам Ломо» с объективами $\times 8$, $\times 20$, $\times 40$ и окулярами $\times 7$, $\times 10$, $\times 15$. Микрофотографии выполняли цифровой фотокамерой и редактировали с применением программы «Adobe Photoshop CC $\times 64$ ».

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований были впервые описаны макро- и микроскопические признаки цветков лунника однолетнего.

Внешние признаки. Цветки правильные, обоеполые, длиной от 10 до 25 мм; на цветоножках длиной до 10 мм. Околоцветник двойной, четырехчленный, состоит из чашечки и венчика, расположенных крест-накрест. Чашечка зеленого цвета, почти вдвое короче венчика, состоит из 4 свободных чашелистиков длиной до 10 мм, расположенных в два круга, опушена редкими прижатыми волосками. Чашелистики у основания имеют мешковидный отросток. Венчик состоит из 4 длинноноготковых (до 25 мм) свободных лепестков, расположенных крестообразно в один круг, фиолетового, лилового или белого цвета. Тычинок 6 (из них 2 короткие тычинки наружного круга и 4 длинные – внутреннего круга), все свободные. Пестик один с верхней двугнездной завязью и двулопастным рыльцем.

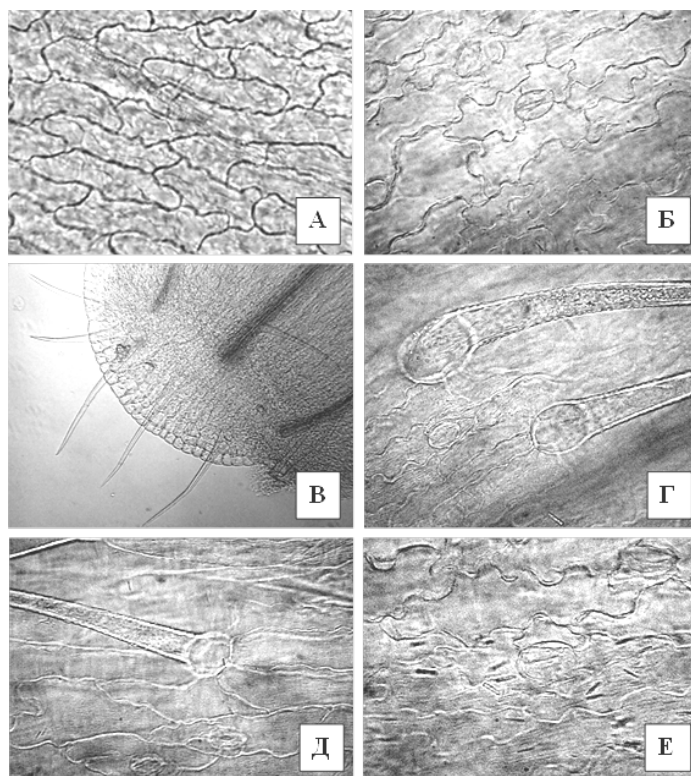


Рис. 1. Фрагменты чашелистика лунника однолетнего ($\times 56$; $\times 200$; $\times 300$; $\times 400$): А – клетки верхнего эпидермиса; Б – клетки нижнего эпидермиса с устьицами анизоцитного типа; В – верхушка чашелистика с простыми волосками; Г – простые длинные, одноклеточные, остроконусовидные, тонкостенные волоски со слабобородавчатой поверхностью; складчатость кутикулы; Д – розетка эпидермальных клеток вокруг основания волоска; Е – призматические кристаллы оксалата кальция

Микроскопические признаки. Клетки эпидермиса на обеих сторонах чашелистика имеют вытянутую форму с более или менее извилистыми стенками (рис. 1А, 1Б). Устьица овальные, погруженные, располагаются преимущественно на нижней стороне чашелистика, окружены тремя околоустьичными клетками, одна из которых значительно меньше других (анизокитный тип строения) (рис. 1Б). Чашелистик по краю, вдоль жилок и по всей поверхности (преимущественно на нижней стороне) опушен волосками. Волоски простые, длинные, одноклеточные, остроконусовидные, прямые или слегка изогнутые, у основания расширенные, тонкостенные со слабобородавчатой поверхностью; часто прижаты к клеткам эпидермиса (рис. 1В, 1Г). Вокруг места прикрепления волосков клетки эпидермиса расположены в виде розетки (рис. 1Д). Хорошо за-

метны поры (рис. 1А) и лучисто-морщинистая складчатость кутикулы (рис. 1Г). В мезофилле встречаются одиночные призматические кристаллы оксалата кальция (рис. 1Е).

Клетки верхнего эпидермиса в средней части лепестка вытянутой формы, имеют почти прямые или слегка извилистые стенки (рис. 2А). Клетки нижнего эпидермиса лепестка более извилистостенные (рис. 2Б). У основания ноготка, по краю лепестка и вдоль жилок на обеих его сторонах клетки имеют продолговатую форму, прямоугольные или со скошенными концами. Устьица аномоцитного типа, располагаются преимущественно на нижнем эпидермисе (рис. 2Б). Вдоль края и по всей поверхности лепестков имеет сосочковидные выросты эпидермальных клеток (рис. 2В). Пыльца имеет вид крупных зерен округлой формы с гладкой поверхностью (рис. 2Г).

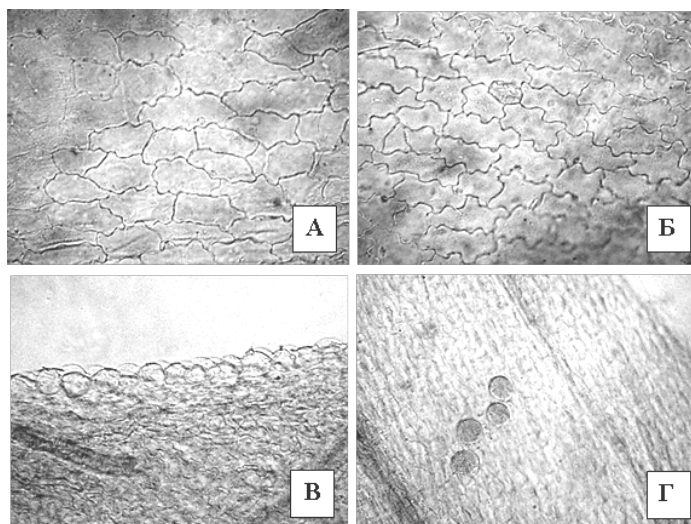


Рис. 2. Фрагменты лепестка венчика лунника однолетнего ($\times 200$; $\times 300$; $\times 400$): А – клетки верхнего эпидермиса; Б – клетки нижнего эпидермиса с аномоцитными устьицами; В – сосочковидные выросты эпидермиса; Г – пыльца

Таким образом, впервые проведено изучение морфологического и анатомического строения цветков (листочка чашечки, лепестка венчика) лунника однолетнего флоры Центрального Черноземья. В результате проведенных исследований описаны макро- и микродиагностические признаки цветков лунника однолетнего, характерные и для других представителей семейства Brassicaceae, что согласуется с данными литературных источников [1,5,14]. Кроме того, выявлены и отличительные диагностические особенности, на основании которых можно достоверно идентифицировать цветки лунника однолетнего. Полученные данные можно использовать при разработке современной нормативной документации (раздел «Подлинность») на новый отечествен-

ный перспективный вид лекарственного сырья. Морфологическое и анатомическое строение частей цветка (листочка чашечки и лепестка венчика) описано впервые. Внедрение лунника однолетнего в научную медицину в современных условиях импортозамещения позволит расширить отечественную базу лекарственного растительного сырья семейства Brassicaceae.

Выводы

1. Впервые проведен макро- и микроскопический анализ строения цветков (листочка чашечки и лепестка венчика) лунника однолетнего флоры Центрального Черноземья.
2. Установлены диагностические макро- и микроскопические признаки, которые могут быть использованы для определения подлинности нового вида растительного сырья.

Сведения об авторах статьи:

Дроздова Ирина Леонидовна – д. фарм. н., профессор кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. Тел./факс: 8(4712)58-81-35. E-mail: irina-drozdova@yandex.ru

Трембалья Янина Станиславовна – к.б.н., доцент кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. Тел./факс: 8(4712)58-81-35.

Минакова Евгения Игоревна – студент фармацевтического факультета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. Тел./факс: 8(4712)58-81-35

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания. – М.: МЗ РФ, 2016. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online>, свободный.
2. Дикорастущие полезные растения России / под ред. А.Л. Буданцева, Е.Е. Лесиовской. – СПб.: Издательство СПХФА, 2001. – 663 с.
3. Дорофеев, В.И. Крестоцветные (Cruciferae Juss.) Европейской России / В.И. Дорофеев // Turczaninowia. – 2002. – Т. 5, № 3. – С. 5-114.
4. Дроздова, И.Л. Морфолого-анатомическое изучение травы вязаля разноцветного (*Coronilla varia* L.) / И.Л. Дроздова, И.А. Калущий // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – № 1. – С. 93-97. – doi: 10.21626/vestnik/2017-1/17
5. Дроздова, И.Л. Морфолого-анатомическое изучение травы икотника серого (*Berteroa incana* (L.) DC.) / И.Л. Дроздова, Т.И. Лупилина // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2014. – № 2. – С. 94-98.
6. Дроздова, И.Л. Анатомическое изучение травы гравилата городского (*Geum urbanum* L.) / И.Л. Дроздова, Я.С. Трембалья, Е.И. Минакова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – № 4. – С. 125-131. – doi: 10.21626/vestnik/2017-4/22
7. Иллюстрированный определитель растений Средней России. Т. 2: Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные) / И.А. Губанов, К.В. Киселева, В.С. Новиков, В.Н. Тихомиров. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2003. – 665 с.
8. Исиков, В.П. Исследования ароматических и лекарственных растений в Никитском ботаническом саду / В.П. Исиков // Бюллетень Никитского ботанического сада. – 2010. – Вып. 100. – С. 64-67.
9. Киселева, К.В. Флора средней полосы России / К.В. Киселева, С.Р. Майоров, В.С. Новиков. – М.: ЗАО «Фитон+», 2010. – 544 с.
10. Маевский, П.Ф. Флора средней полосы европейской части России / П.Ф. Маевский. – 11-е изд. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2014. – 635 с.
11. Низамова, А.А. Морфолого-анатомическое изучение листьев гиностеммы пятилистной (*Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) / А.А. Низамова, Н.В. Кудашкин, Э.Х. Галиахметова, Н.В. Кудашкина // Фармацевтическое образование, наука и практика: горизонты развития: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию фармацевтического факультета КГМУ. – Казань, 2016. – С. 505-507.
12. Полуянов, А.В. Сосудистые растения Курской области / А.В. Полуянов, Н.А. Прудников. – Курск: КГУ, 2005. – 80 с.
13. Растительные ресурсы России: дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т.2. Семейства Actinidiaceae-Malvaceae, Euphorbiaceae-Haloragaceae / под ред. А.Л. Буданцева. – СПб., 2009. – 513 с.
14. Самылина, И.А. Фармакогнозия. Атлас: в 3 т. / И.А. Самылина, О.Г. Аносова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т.1. – 192 с.
15. Трембалья, Я.С. Анатомическое строение вегетативных органов астрагала нутового (*Astragalus cicer* L.) / Я.С. Трембалья, Л.И. Прокошева, Е.С. Лапина // Фармация и фармакология. – 2014. – № 6 (7). – С. 33-35. – doi:10.19163/2307-9266-2014-2-6(7)-33-35
16. Трембалья, Я.С. Изучение анатомического строения цветка герани луговой (*Geranium pratense* L.) / Я.С. Трембалья, Л.И. Прокошева, Д.Н. Пожидаева // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. – 2014. – № 7 (63). – С. 226-227.

REFERENCES

1. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIII izdaniya, 2016. URL: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online>, svobodnyi. (In Russ.).
2. Budantsev A.L., Lesiovskaja E.E. Dikorastushchie poleznye rasteniya Rossii (Useful wild plants of Russia), Saint-Petersburg, SPHFA, 2001, 663 p. (In Russ.).
3. Dorofeev, V.I. Krestotsvetnye (Cruciferae Juss.) Evropeiskoi Rossii (Cruciferae Juss. European Russia). Turczaninowia, 2002, Vol. 5, № 3, p. 5-114. (In Russ.).
4. Drozdova I.L., Kalutskii I.A. Morfologo-anatomicheskoe izuchenie travy vyazelya raznotsvetnogo (*Coronilla varia* L.) (Morphological and anatomical study of *Coronilla varia* L. grass). Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e», 2017, № 1, p. 93-97. doi: 10.21626/vestnik/2017-1/17 (In Russ.).
5. Drozdova I.L., Lupilina T.I. Morfologo-anatomicheskoe izuchenie travy ikotnika serogo (*Berteroa incana* (L.) DC.) (Morphological and anatomical study of *Berteroa incana* (L.) DC. grass). Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e», 2014, № 2, p. 94-98. (In Russ.).
6. Drozdova I.L., Trembalya Ya.S., Minakova E.I. Anatomicheskoe izuchenie travy gravilata gorodskogo (*Geum urbanum* L.) (Anatomical study of grass *Geum urbanum* L.). Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e», 2017, № 4, p. 125-131. doi: 10.21626/vestnik/2017-4/22 (In Russ.).
7. Gubanov I.A., Kiseleva K.V., Novikov V.S., Tikhomirov V.N. Ilyustrirovannyi opredelitel' rastenii Srednei Rossii. Tom 2: Pokrytosemnyye (dvudol'nye: razdel'nolepestnye) (The illustrated determinant of plants of Central Russia. Vol. 2: angiosperms (dicotyledons: deciduous)). Moscow, Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy KMK, 2003, 665 p. (In Russ.).
8. Isikov, V.P. Issledovaniya aromaticeskikh i lekarstvennykh rastenii v Nikitskom botanicheskom sadu. (Research of aromatic and medicinal plants in the Nikitsky Botanical garden), Byulleten' Nikitskogo botanicheskogo sada, 2010, Vol. 100, p. 64-67. (In Russ.).
9. Kiseleva, K.V., Maiorov S.R., V.S. Novikov. Flora srednei polosy Rossii (Flora of Central Russia). Moscow, ZAO «Fiton+», 2010, 544 p. (In Russ.).
10. Maevskii, P.F. Flora srednei polosy evropeiskoi chasti Rossii (Flora of the Central part of the European part of Russia). Moscow, Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy KMK, 2014, 635 p. (In Russ.).
11. Nizamova, A.A., Kudashkin N.V., Galiakhmetova E.Kh., Kudashkina N.V. Morfologo-anatomicheskoe izuchenie list'ev ginostemmy pyatilistnoi (*Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.)) (Morphological and anatomical study of the leaves of the *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.)). Farmatsevticheskoe obrazovanie, nauka i praktika: gorizonty razvitiya: materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 50-letiyu farmatsevticheskogo fakul'teta KGMU. Kazan, 2016, p. 505-507. (In Russ.).
12. Poluyanov A.V., Prudnikov N.A. Sosudistye rasteniya Kurskoi oblasti (Vascular plants of Kursk region), Kursk, 2005, 80 p. (In Russ.).
13. Budantsev A.L. Rastitel'nye resursy Rossii: Dikorastushchie tsvetkovye rasteniya, ikh komponentnyi sostav i biologicheskaya aktivnost'. T.2. Semeystva Actinidiaceae-Malvaceae, Euphorbiaceae-Haloragaceae (Plant resources of Russia: wild flowering plants, their component composition and biological activity. Vol.2. Family Actinidiaceae-Malvaceae, Euphorbiaceae-Haloragaceae). Saint-Petersburg, 2009, 513 p. (In Russ.).
14. Samylina I.A., Anosova O.G. Farmakognoziya. Atlas (Pharmacognosy. Atlas: 3 vol.). Moscow, GEOTAR-Media, 2007, Vol.1, 192 p. (In Russ.).
15. Trembalya Y.S., Prokosheva L.I., Lapina E.S. Anatomical organization of vegetative organs of *Astragalus cicer* L. Pharmacy & Pharmacology. 2014;2(6(7)):33-35. (In Russ.) [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-6\(7\)-33-35](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-6(7)-33-35)
16. Trembalya Ya.S., Prokosheva L.I., Pozhidaeva D.N. The study of the anatomical structure of flower meadow geranium (*Geranium pratense* L.). Scientific notes of Orel state university, 2014, № 7 (63), p. 226-227. (In Russ.).

Ф.Х. Кильдияров¹, В.А. Катаев¹, Р.М. Габитов²
**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИЭТИЛЕНА
 ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПЛАСТЫРЕЙ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГУП «Табигат», г. Уфа

Среди самоклеящихся систем в быту и в работе различных медицинских организаций широкое применение находят различные типы пластырей. При их производстве широко используются различные вспомогательные вещества в качестве адгезионных материалов или средств фиксации основного материала носителя. В связи с тем, что в основном в качестве вспомогательных веществ в составе пластырей являются вещества зарубежного производства, весьма актуальным является замена их веществами отечественного производства.

Цель исследования – изучение возможности использования низкомолекулярного полиэтилена (НМПЭ) в качестве основного компонента при получении пластырей.

При определении оптимального состава пластыря на основе НМПЭ исследовались различные составы пластырных масс и влияние различных вспомогательных веществ на физико-химические и технологические качества получаемых на их основе пластырей (сопротивление отслаиванию, количество пластырной массы в пластыре, паропроницаемость, водопроницаемость фиксирующего слоя). Установлено, что НМПЭ в определенной комбинации со вспомогательными веществами может быть использован в качестве основного вещества для получения пластырной массы, удовлетворяющей требованиям ОФС «Пластырь медицинский» ГФ XIII издания. Оптимальным является соотношение НМПЭ с полиэтиленгликолем 400 – 60:40.

Ключевые слова: пластырь, низкомолекулярный полиэтилен, адгезив.

F.Kh. Kildiyarov, V.A. Kataev, R.M. Gabitov
**THE USE OF LOW MOLECULAR WEIGHT POLYETHYLENE
 TO OBTAIN PLASTERS**

Plasters of various types are widely used in life and work of various medical organizations. In their production various excipients as adhesive materials or means of fixing of the main material of the carrier are used. Due to the fact that main excipients in the composition of plasters are substances of foreign production, it is rather urgent to replace them by substances of domestic production.

The objective of the research is to study the possibilities of use of low-molecular polyethylene (LMPE) as the main component in plaster production.

When determining an appropriate structure of a plaster on the basis of low-molecular polyethylene we studied various structures of plaster masses and influence of various excipients on physical, chemical and technological qualities of the plasters received on their basis (resistance to flaking, the amount of plaster weight in a plaster, vapor permeability, water penetration of the fixing layer). It is established that LMPE in a certain combination with excipients can be used as the main substance for obtaining plaster weight meeting the requirements of General monograph "Medical plaster" of GF XIII edition. An appropriate ratio of LMPE with polyethyleneglycol is 400 – 60:40.

Key words: plaster, low molecular polyethylene, adhesive.

Совершенствование способов получения и использования новых вспомогательных веществ проводятся на основе анализа биологических и потребительских качеств существующих аппликационных лекарственных средств с целью расширения номенклатуры самофиксирующихся материалов для фиксации травмированных тканей организма [1].

Среди разнообразных пластырей для лечения травм и фиксации тканей наиболее эффективными являются пластыри с комплексными системами фиксации. Данные системы состоят из самоклеящегося слоя с зафиксированным на нем гигроскопичным лечебным тампоном (салфеткой). В качестве самоклеящегося слоя используют адгезивные пленки на основе различных полимерных материалов, а также могут быть использованы клеевые материалы, например синтетические полимерные клеи, каучуковые лейкопластыри. При этом предпочтение отдается адгезивным пленкам в связи с их более надежной адгезивной способностью и инертностью [2].

В последние годы среди пластырей для наружного применения наибольшее развитие получило производство липких медицинских лент с использованием полимерных синтетических адгезивов на полимерных подложках.

Основными компонентами клеевых составов являются различные эластомеры, такие как синтетический или натуральный каучуки, вещества, влияющие на фиксирующую способность клея, например натуральные и синтетические смолы, содержащие полярные и неполярные группы, пластификаторы, наполнители. Наиболее перспективными являются адгезивы на основе сополимеров эфиров акриловых кислот с полярными мономерами, так называемые акриловые клеи [2].

В непроницаемых пластырях, например таких как «блендерм», клеящий слой нанесен на прочную полиэтиленовую подложку. Непроницаемые пластыри используются в особых случаях – для закрепления окклюзивных повязок при фиксации трубок, при лечении дерматитов, при уколе в сердце, а также в

тех случаях, когда необходимо мыть всего больного или определенную часть его тела. Кроме непроницаемости их отличают высокая прочность и эластичность. Поэтому непроницаемые пластыри применяют для фиксации при наложении давящих повязок, а также их используют как обычные пластыри для закрытия поврежденных участков кожи в быту, когда возникает необходимость в надежной защите кожи от проникновения грязи, инородных тел, масел и других посторонних материалов.

Таким образом, использование пластырей в медицинской практике чрезвычайно полезно, а их производство весьма перспективно и экономически выгодно. Уже сейчас за рубежом имеется в продаже широкая номенклатура подобных средств и изделий медицинского назначения. Но, несмотря на это, ассортимент вспомогательных веществ для их получения ограничен, отмечается преобладание вспомогательных веществ в основном зарубежного производства. Поэтому в настоящее время является перспективным и актуальным использование в качестве адгезива и основы матрикса пластыря низкомолекулярного полиэтилена.

Цель исследования – изучение возможности использования НМПЭ в качестве основного компонента при получении пластырей.

Материал и методы

Объектами исследования явились: низкомолекулярный полиэтилен (НМПЭ) (ТУ 6-05-1837-82), полиэтиленгликоль 400 (ТУ 2226-061-05766801-2006).

Низкомолекулярный полиэтилен (НМПЭ) – сопутствующий продукт в промышленном производстве полиэтилена, получаемого методом свободнорадикальной полимеризации при высоком давлении на Уфимском заводе синтетического спирта, который имеет молекулярную массу в пределах 1500-5000 г/моль, плотность 0,88-1,02 г/см³, температуру плавления 65,0-89,0 °С, степень кристалличности 40,0-50,0. НМПЭ представляет собой вязкую воскообразную, жирную, липкую на ощупь массу сероватого цвета, без вкуса и запаха, не растворим в воде, этаноле, хорошо растворим в органических растворителях: гексане, гептане и др. Решением Ветеринарного фармакологического совета (№29-8 от 25.02.1988 г.) НМПЭ разрешен к применению как вспомогательное вещество для создания ветеринарных лекарственных форм.

Полиэтиленгликоль 400 является продуктом полимеризации окиси этилена с этиленгликолем, представляющим собой бесцветную или со слабым желтоватым оттенком

прозрачную, вязкую жидкость со слабым характерным запахом.

В качестве методов исследования использовали определение сопротивления отслаиванию, количества пластырной массы в пластыре, линейных размеров, паропроницаемости, водопроницаемости фиксирующего слоя. Статистическую обработку показателей осуществляли с помощью программы Statistica 6,0.

Результаты и обсуждение

Для нанесения пластырной массы на подложку брали такое количество исследуемой композиции, чтобы толщина наносимого слоя не превышала 1мм. При нанесении исследуемой композиции использовали стандартный шаблон. В качестве шаблона использовали принятые в медицинской практике стандартные формы, которые приведены в Государственной Фармакопее – 1/4 и 1/8 листа бумаги, игральной карты, кисти большой и малой руки, большой и малой ладони, уха. Шаблоны изготавливаются из тонкой жести, пластмассы или твердого картона в виде рамки соответствующей формы. Для нанесения исследуемой композиции шаблон накладывали на ткань, затем слегка подогретый пластырь наносили на открытую поверхность ткани и разравнивали при помощи шпателя. Шаблоны изготавливали из твердого картона размером 5×8 см.

При выборе текстильного носителя руководствовались литературными данными [5], а также технологическими возможностями нанесения на тканый материал адгезионной полимерной композиции. Исходя из этого в качестве тканого материала было выбрана ткань из хлопчатобумажной пряжи. Следующий важный вопрос, который необходимо было решить, это возможно ли использовать в качестве адгезивного компонента пластырной массы низкомолекулярный полиэтилен. При выборе НМПЭ в качестве адгезивного компонента учитывалось, что одним из главных требований, предъявляемых к пластырю, является прочная фиксация на теле, обеспечивающая максимально плотный контакт с кожей. Поэтому основными компонентами пластырной композиции должны являться полимеры, обеспечивающие удовлетворительные адгезивные свойства как в сухом, так и во влажном состоянии. Выбор компонентов пластырной основы должен определяться как технологическими, так и медицинскими требованиями.

На первом этапе исследования проводились в направлении создания комплексной композиции, в которую входили бы гидрофобный компонент, обеспечивающий возду-

хопроницаемость, эластичность и адгезивные свойства, и гидрофильный комплект, который позволяет пролонгировать выход лекарственного вещества.

Следующим этапом наших исследований являлось определение оптимального со-

става пластырной массы для нанесения на подложку. В качестве основы пластырной массы использовали чистый НМПЭ без добавок вспомогательных веществ и с добавками. Исследуемые составы пластырных масс представлены в табл. 1.

Таблица 1

Ингредиенты	Составы исследуемых пластырных масс, %					
	№ составов					
	1	2	3	4	5	6
НМПЭ	100,0	90,0	80,0	70,0	60,0	50,0
ПЭГ 400	0	10,0	20,0	30,0	40,0	50,0

В начале исследования в качестве пластырной массы использовали только НМПЭ. При изучении намазывающей способности, толщины намазанного слоя, силы отрыва были получены неудовлетворительные результаты. Намазывание происходило с большим трудом, слой образовывался неравномерный, прилипает очень сильная, что обуслови-

вает загрязнение поверхностей. Поэтому с целью улучшения вышеприведенных показателей в состав пластырной массы в соответствии с данными литературы [22] в качестве пластификатора был введен ПЭГ 400. Результаты определения эксплуатационных показателей исследуемых составов представлены в табл. 2.

Таблица 2

№ состава	Свойства исследуемых составов пластырных масс					
	Консистенция					
1	Намазывание идет с большим трудом, прилипает хорошо, но неравномерно, поверхность загрязняется					
2	Намазывание идет лучше, прилипает хорошо, распределяется более равномерно, не загрязняет поверхность					
3	Намазывание идет лучше, прилипает хорошо, распределяется более равномерно, не загрязняет поверхность					
4	Намазывание идет лучше, прилипает хорошо, распределяется равномерно, не загрязняет поверхность					
5	Намазывание идет лучше, хорошо, распределяется равномерно, не загрязняет поверхность					
6	Масса получается линиментоподобная с расслоениями, плохо намазывается					

Как видно из табл. 2, введение в состав пластырной массы ПЭГ 400 улучшает ее эксплуатационные свойства (улучшаются намазываемость и равномерность намазанного слоя).

С целью выбора оптимального состава пластырной массы у составов №1 – 6 были определены толщина намазанного слоя и липкость. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатель	Технологические показатели исследуемых составов					
	№ составов					
	1	2	3	4	5	6
Толщина намазанного слоя, г	2,4±0,3	3,9±0,2	2,44±0,1	2,8±0,1	3,6±0,3	2,2±0,2
Сопrotивление отслаиванию (липкость), г	64,6±2,1	141,7±2,3	115,2±1,4	71,5±0,9	27,1±1,8	–

Сопrotивляемость отслаиванию (липкость) у контрольного лейкопластыря Silkofix составила 21,19 г. Из исследованных составов № 1-6 по показателю липкости близок состав № 5. Дальнейшие исследования были проведены именно с этим составом.

Технология получения пластыря на тканой основе определялась его компонентным составом и свойствами. В состав пластырной массы входят плотный компонент и жидкость, что учитывали при выборе оптимальной технологии получения пластырной массы. Вначале пластырную массу готовили по следующей технологии: в ступку отвешивали рассчитанные компоненты пластырной массы и перемешивали при помощи пестика. При перемешивании столкнулись с трудностью перемешивания, так как НМПЭ очень липкий и очень трудно перемешивается. Поэтому данную тех-

нологию получения пластырной массы пришлось оптимизировать с учетом выявленных свойств НМПЭ. По новой технологии пластырную массу готовили следующим образом: вначале в выпарительную чашку отвешивали необходимое количество НМПЭ и расплавляли его на водяной бане, после расплавления к полустывшему НМПЭ прибавляли ПЭГ 400 и перемешивали до однородности.

Полученную пластырную массу наносили с помощью трафарета на тканевую основу. Тканевую основу с нанесенной пластырной массой выдерживали при комнатной температуре в течение 30 минут для впитывания и закрепления.

Пластырь на тканой основе состава № 5 был исследован в сравнении с другими составами по показателям: паро- и водонепроницаемость фиксирующего слоя. Результаты представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 4

Показатели паропроницаемости исследуемых составов						
Показатель	№ составов					
	1	2	3	4	5	6
Паропроницаемость, мг/см ² ·ч	0	0,00011	0,00023	0,00038	0,00051	–

Таблица 5

Показатели водопроницаемости исследуемых составов						
Показатель	№ составов					
	1	2	3	4	5	6
Водопроницаемость, %	0	11,45±0,31	26,31±0,28	41,33±0,15	50,63±0,23	–

Как видно из данных табл. 4, показатели паропроницаемости увеличивали в зависимости от состава пластырной массы. Пластырная масса на основе чистого НМПЭ не пропускает влагу, а пластырные массы на основе смеси НМПЭ и ПЭГ 400 пропускают незначительное количество влаги в зависимости от соотношения НМПЭ и ПЭГ 400. С увеличением доли ПЭГ 400 количество пропускаемой влаги увеличивается.

Как видно из данных табл. 5, показатели водопроницаемости увеличиваются в зависимости от состава пластырной массы. Пластырная масса на основе чистого НМПЭ не впитывает влагу, а пластырные массы на основе смеси НМПЭ и ПЭГ 400 впитывают определенное количество влаги в зависимости от соотношения НМПЭ и ПЭГ 400. С увеличением доли ПЭГ 400 количество впитываемой влаги увеличивается.

На основании проведенных исследований выбран состав пластырной массы для по-

лучения пластыря на основе НМПЭ, соответствующий составу № 5.

Выводы

1. В качестве текстильного носителя, обеспечивающего санитарно-гигиенические свойства создаваемому на его основе лечебному самофиксирующемуся материалу, выбрали ткань из хлопчатобумажной пряжи.

2. Разработана полимерная композиция на основе НМПЭ и найдено оптимальное соотношение НМПЭ и ПЭГ 400, которое обеспечивает способность текстильного материала фиксироваться на коже.

3. Изучены свойства созданного материала: толщина намазанного слоя, сопротивление отслаиванию, водопроницаемость, паропроницаемость. Исследования показали, что технологические показатели соответствуют НД и сравнимы с самофиксирующим материалом сравнения (лейкопластырь Silkfix).

Сведения об авторах статьи:

Кильдияров Фанис Хамидуллович – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Email: kildyarov.fanis2015@yandex.ru.

Катаев Валерий Алексеевич – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармации ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Габитов Рустам Мавлитович – директор ГУП «Табигат». Адрес: 450092, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 102.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асанов, А.Ю. Маркетинговые подходы повышения эффективности и ускорения продвижения аппликационных лекарственных средств на рынке / А.Ю. Асанов, С.А. Кривошеев // Человек и лекарство: тез. докл. 10 Рос. нац. конгр. – М., 2003. – С. 9.
2. Кривошеев, С.А. Оптимизация конструкций и производства бактерицидного пластыря. Технология получения и свойства нового бактерицидного пластыря/ С.А. Кривошеев, К.А. Иванов // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37, №12. – С. 45-46.

REFERENCES

1. Asanov A.Yu., Krivosheyev S.A. Marketingovye podkhody povysheniya ehffektivnosti i uskoreniya prodvizheniya applikatsionnykh lekarstvennykh sredstv na rynke (Marketing approaches of increase in efficiency and acceleration of advance of application medicines in the market) Chelovek i lekarstvo: tez. dokl. 10 Ros. nats. Kongr. Moscow, 2003, p. 9.
2. Krivosheyev S.A., Ivanov K.A. Optimization of designs and production of a bactericidal plaster. Technology of receiving and property of a new bactericidal plaster. Chemical and pharmaceutical magazine, 2003, vol. 37, №12, p. 45-46.

С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, И.Я. Фаттахова, А.В. Шумадалова, А.К. Булгаков
**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ
 И ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ
 НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ N-ФЕНИЛАЦЕТАМИДНЫХ
 ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕТАНИЛПИРИМИДИН-2,4(1H,3H)-ДИОНА**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

В результате данного исследования осуществлен синтез *N*-фенилацетамидных производных тиетанилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. Установлена структура впервые синтезированных производных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона с помощью спектральных методов анализа, изучены их физико-химические свойства. Осуществлено изучение противомикробной и противогрибковой активностей полученных соединений.

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии и определением температуры плавления, установление структуры полученных соединений осуществлено с применением методов ИК- и ЯМР-спектроскопии. Определение противомикробной и противогрибковой активностей осуществлялось методом «диффузии в агар» и десятикратных серийных разведений в мясопептонном бульоне.

Ацилированием ариламинов хлорацетилхлоридом в щелочной среде или в ацетоне получены соответствующие 2-хлорацетанилиды. Взаимодействие 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона с 2-хлорацетанилидами в присутствии карбоната калия приводит к образованию соответствующих *N*-фенилацетамидпроизводных.

В результате исследования противомикробной и противогрибковой активностей установлены некоторые закономерности зависимости «структура – активность». Так, введение ацетилфенильного и метильного фрагментов в структуру ацетамидпроизводных 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона приводит к возникновению противомикробных и противогрибковых свойств.

Полученные результаты показывают перспективность поиска новых противомикробных и противогрибковых лекарственных средств в ряду *N*-фенилацетамидных производных тиетанилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, структура которых принципиально отличается от известных антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: *N*-алкилирование, пиримидин, тиетан, *N*-фенилацетамидпроизводные, 2-хлорацетанилиды, противомикробная, противогрибковая активности.

S.A. Meshcheryakova, V.A. Kataev, I.Ya. Fattakhova, A.V. Shumadalova, A.K. Bulgakov
**SYNTHESIS AND RESEARCH OF ANTIMICROBIAL
 AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE
 N-PHENYLACETAMIDE DERIVATIVES
 OF THIETHANYLPYRIMIDINE-2,4(1H,3H)-DIONE**

As a result of this study, synthesis of *N*-phenylacetamide derivatives of thiethanypyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione was studied. The structure of the newly synthesized pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dione derivatives was determined using spectral methods of analysis, and their physico-chemical properties were investigated. The antimicrobial and antifungal activity of the obtained compounds was studied.

The identity of the synthesized compounds was confirmed by thin-layer chromatography and the determination of the melting point, the establishment of the structure of the obtained compounds was carried out using IR and NMR spectroscopy methods. Determination of antimicrobial and antifungal activity was carried out by the method of "diffusion into agar" and tenfold serial dilutions in meat-peptone broth.

The corresponding 2-chloroacetanilides were synthesized by acylation of arylamines with chloroacetyl chloride in an aqueous alkaline medium or in acetone. Alkylation of 6-methyl-3-(thiethan-3-yl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione with 2-chloroacetanilides in the presence of potassium carbonate leads to the formation of the corresponding *N*-phenylacetamide derivatives.

As a result of the study of antimicrobial and antifungal activity, some patterns of the structure-activity relationship have been established. Thus, the presence of acetylphenyl, methyl fragments in the structure of acetamide derivatives of 6-methyl-3-(thiethan-3-yl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione led to the manifestation of antimicrobial and antifungal properties.

The obtained results show the prospects of searching for new antimicrobial and antifungal drugs in the series of *N*-phenylacetamide derivatives of thiethanypyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione whose structure is fundamentally different from the known antibacterial drugs.

Key words: *N*-alkylation; pyrimidine; thiethane; *N*-phenylacetamide derivatives; 2-chloroacetanilides, antimicrobial, antifungal activity.

Создание новых антибактериальных средств является одной из актуальных проблем фармацевтической химии. Это связано с появлением новых инфекций, возникновением резистентных штаммов микроорганизмов, а также необходимостью уменьшения побочных эффектов многих известных антибактериальных препаратов. Известно, что молекулы большинства антибактериальных веществ содержат в своей структуре серосодержащие или ацетамидные фрагменты, обуславливающие противомикробную активность [1,2].

Цель исследования – синтез *N*-фенилацетамидных производных тиетанилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, установление строения, изучение противомикробной и противогрибковой активностей полученных соединений.

Материал и методы

В качестве исходного соединения был использован 6-метил-3-(тиетан-3-ил) пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (1), полученный при взаимодействии 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона с 2-хлорметилтираном в

ходе тиран-тиетановой перегруппировки в присутствии эквимольного количества калия гидроксид в водной среде.

2-Хлорацетанилиды (2-6) синтезированы реакцией Шоттена – Баумана с выходами

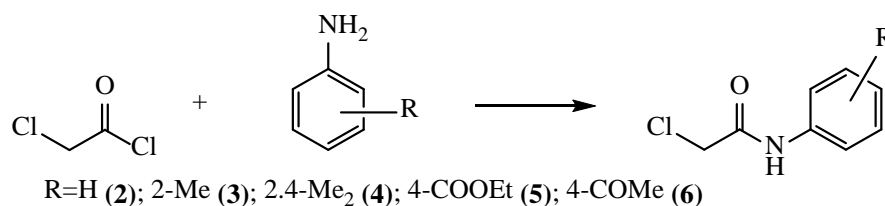


Рис. 1. Схема синтеза 2-хлорацетанилидов

Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Bruker AM-300 (Германия) с частотой 300 МГц, растворитель – DMSO-d₆. ИК-спектры сняты на приборе «Инфралюм ФТ-02» (Россия) в дисках KBr, температуру плавления определяли в капилляре на приборе ПТП(М) (Россия). Индивидуальность полученных веществ определялась методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Sorbfil» (подвижная фаза: этилацетат или смесь ацетон-ацетонитрил в объемном соотношении 1:1), пятна проявляли в УФ-свете и парами йода во влажной камере.

Противомикробная и противогрибковая активности были исследованы на кафедре микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России под руководством д.м.н., профессора Булгакова А.К. Определе-

60–78 %. Ацилирование бензокаина и п-аминоацетофенона хлорацетилхлоридом проводили в ацетоне без добавления основного компонента, целевые 2-хлорацетанилиды выделены с выходами 72–89 % (рис. 1) [3].

ние проводили методом «диффузии в агар» и десятикратных серийных разведений в мясопептонном бульоне [4]. В качестве тест-культур использованы депонированные штаммы микроорганизмов в ВНИИТИ (кафедра микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ) Минздрава России: E.coli, P.vulgaris, K.pneumonia, St.aureus, C.diversus, Ent.aergogenes, Ps.aeroginosa, Serratia abosit и низших грибов - C. albicans.

Результаты и обсуждение

Алкилирование 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1) проводили 1,2-кратным мольным избытком 2-хлорацетанилида при кипячении в ацетонитриле в течение 7 ч в присутствии 1,5-кратного мольного избытка карбоната калия. Выход продуктов составил 89-96% (рис. 2).

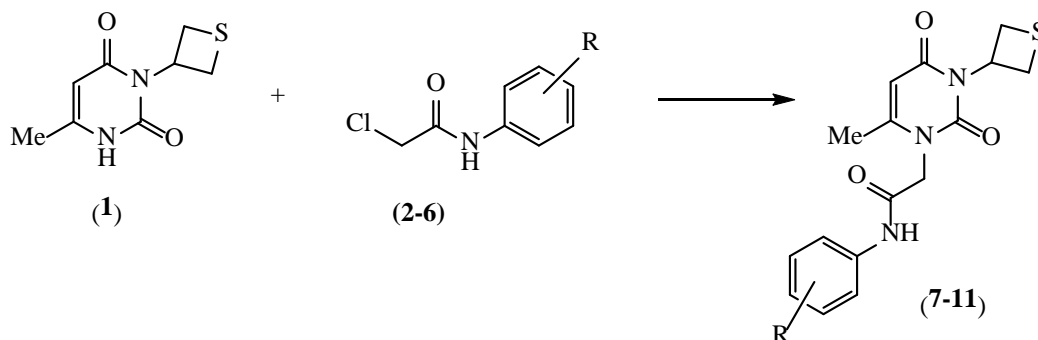


Рис. 2. Схема алкилирования 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона 2-хлорацетанилидами

Строение полученных соединений 7-11 подтверждено спектрами ЯМР ¹H и ИК. Так, в спектрах ЯМР ¹H регистрируются химические сдвиги протонов ацетамидного фрагмента в виде синглета в интервале 4,66-4,70 м.д. (CH₂CO) и уширенного синглета в интервале 10,35-10,71 м.д. (HN-CO), протонов бензольного ядра в области 6,89-7,98 м.д., а также регистрируются характерные сигналы протонов группы 6-CH₃, Н⁵ пиримидина. Сигналы протонов тиетанового цикла регистрируются в следующих областях: псевдотриплеты двух фрагментов S(CH)₂ в ин-

тервале 3,08–3,14 и 4,15–4,21 м.д. и мультиплет фрагмента NCH в интервале 6,02–6,10 м.д., что свидетельствует о сохранении тиетанового цикла в реакциях алкилирования [5].

В ИК-спектрах соединений 7-11 в области 1660–1713 см⁻¹ наблюдаются интенсивные полосы поглощения (валентные колебания связей групп C=O пиримидинового фрагмента и типа «амид I» N-ацетильной группировки). Максимумы поглощения при 1531–1541 см⁻¹ в спектрах этих соединений относят к валентным колебаниям связи C-N и деформацион-

ным колебаниям связи N–H «II амидной полосы». Уширенные полосы поглощения при 3288–3324 см⁻¹ относят к валентным колебаниям амидной группы N–H.

Установлено, что наибольшей противомикробной и противогрибковой активностями обладают соединения 8, 11 (см. таблицу). Соединение 11 проявляет противомикробную активность в меньших дозах при 0,0001 мкг/мл, что даже ниже, чем минимальная подавляющая концентрация стрептоцида. Проллеживается зависимость «структура – активность». Так, введение ацетилфенильного и

метильного фрагментов в структуру ацетамидпроизводных 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона привело к усилению противомикробных и противогрибковых свойств. Антимикробная и противогрибковая активности ацетамидпроизводных 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона с другими заместителями проявляются при больших дозах.

Таким образом, в результате проведенного исследования соединения 8, 11 рекомендуются для углубленных исследований противомикробной и противогрибковой активностей.

Таблица

Соединение	Противомикробная и противогрибковая активность синтезированных соединений								
	Минимальные бактериостатические концентрации, мкг/мл								
	St. aureus	E. coli	P. vulgaris	K. pneumoniae	C. diversus	Ent. aerogenes	Ps. aeruginosa	Serratia abosit	C. albicans
Стрептоцид	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Пимафуцин	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,001
7	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
8	0,001	0,0001	0,001	0,0001	0,0001	0,0001	0,001	0,001	0,001
9	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
11	0,001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,001	0,001

Выводы

1. Синтезированы N-фенилацетамидные производные тиетанилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона алкилированием 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона избытком 2-хлорацетанилида.

2. Установлено строение полученных соединений методами спектроскопии ЯМР ¹H и ИК.

3. Изучена противомикробная и противогрибковая активности полученных соединений.

Полученные результаты показывают перспективность продолжения поиска новых противомикробных и противогрибковых лекарственных средств в ряду тиетансодержащих пиримидин-2,4(1H,3H)-дионов, структура которых принципиально отличается от известных антибактериальных препаратов.

Сведения об авторах статьи:

Мещерякова Светлана Алексеевна – д.фарм.н., доцент, зав. кафедрой общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-02-22. E-mail: svetlanama@mail.ru.

Катаев Валерий Алексеевич – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармации ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-62-95. E-mail: centreles@mail.ru.

Фаттахова Ильзира Ямилевна – к.х.н., старший преподаватель кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-02-22. E-mail: fattakhova.ilzira@gmail.com.

Шумадалова Алина Викторовна – ассистент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-02-22. E-mail: shumadalova@yandex.ru

Булгаков Айдар Казбекович – д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-83-88.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синтез, строение, противомикробная и противогрибковая активности диацилгидразинов тиетанилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионового ряда / С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, Д.А. Мунасипова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 20-25.
2. Синтез и противомикробная активность ацетанилидов и ацетилгидразонов тиетанилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионового ряда / С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, И.Я. Фаттахова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 9. – С. 28-31.
3. Фаттахова, И.Я. Синтез новых N-фенилацетамидных производных тиетанилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона / И.Я. Фаттахова, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев // Башкирский химический журнал. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 33-36.
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунатян [и др.] – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
5. Мещерякова, С.А. Синтез новых производных тиетанилпиримидина и тиетанилимидазола / С.А. Мещерякова, В.А. Катаев // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49, № 9. – С. 1373-1375.

REFERENCES

1. Meshcheryakova S.A., Kataev V.A., Munasipova D.A. et al. Synthesis, structure, antimicrobial and antifungal activities of diacylhydrazines of thiethanlypyrimidine-2,4(1H,3H)-dione series. Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry, 2017, Vol. 20, №1, P. 20-25. (In Russ)

2. Meshcheryakova S.A., Kataev V.A., Fattakhova I.Ya. [et al.] Synthesis and antibacterial activity of acetanilides and acetylhydrazones of thietanypyrimidine-2,4(1H,3H)dione series. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2015, Vol. 49, №9, P. 28-31. (In Russ)
3. Fattakhova I. Ya., Meshcheryakova S.A., Kataev V.A. Synthesis of new N-phenylacetamide derivatives of thietanypyrimidine-2,4-(1H,3H)-dione. *Bashkir chemical journal*, 2014, Vol. 21, №3, P. 33-36. (In Russ)
4. Mironov A.N., Bunatjan N.D. et al. *Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennyh sredstv* (Guidelines for pre-clinical trials of drugs). Vol. 1. Moscow, Grif i K, 2012, 944 p. (In Russ)
5. Meshcheryakova S.A., Kataev V.A. Synthesis of new thietanypyrimidine and thietanylimidazole derivatives. *Russian journal of Organic Chemistry*, 2013, Vol. 49, №9, P. 1358-1360. (In Russ)

УДК 615.214.22: 543.544.5

© С.К. Ордабаева, К.К. Атырханова, А.О. Сопбекова, 2018

С.К. Ордабаева, К.К. Атырханова, А.О. Сопбекова
**УНИФИЦИРОВАННАЯ МЕТОДИКА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
 ПИРАЦЕТАМА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ МЕТОДОМ
 ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**
Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент

В настоящее время в медицине широко применяется субстанция пирacetам и его лекарственные формы. Но унифицированной методики количественного определения пирacetам в субстанции и лекарственных формах на сегодняшний день нет.

Целью исследования явилась разработка унифицированной методики количественного определения пирacetам в субстанции и лекарственных формах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Учитывая свойства исследуемого препарата, неподвижной фазы и элюента, для количественного определения пирacetам в субстанции и лекарственных формах экспериментально подобрана подвижная фаза из метанола и воды (2:8). Валидирование результатов исследования показало специфичность, высокую воспроизводимость и точность разработанной методики при относительной ошибке $\pm 1,53\%$ для капсул пирacetам и $\pm 0,98\%$ для инъекционного раствора пирacetам.

Таким образом, разработана достоверная унифицированная методика количественного определения пирacetам в лекарственных формах методом ВЭЖХ.

Ключевые слова: пирacetам, субстанция, лекарственная форма, высокоэффективная жидкостная хроматография, унифицирование, валидация.

S.K. Ordabayeva, K.K. Atyrkhanova, A.O. Sopbekova
**THE UNIFIED METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF PYRACETAM
 IN MEDICINAL FORMS BY HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY**

Currently pyracetam substance and its medicinal forms are widely used in medicine. But there is no unified method of quantitative determination of pyracetam in the substance and medicinal forms.

The aim of the research is to develop the unified method of quantitative determination of pyracetam in substance and dosage forms by high performance liquid chromatography (HPLC).

Taking into account the properties of the studied preparation, the stationary phase and the eluent, a mobile phase from methanol and water (2:8) was experimentally selected for the quantitative determination of pyracetam in the substance and dosage forms. Validation of the results of the study showed specificity, high reproducibility and accuracy of the developed procedure with a relative error of $\pm 1.53\%$ for capsules of pyracetam and $\pm 0.98\%$ for the injectable solution of pyracetam.

Thus, a reliable unified procedure for the quantitative determination of pyracetam in dosage forms by the HPLC method was developed.

Kew words: pyracetam, drug substance, dosage form, high performance liquid chromatography, unification, validation.

Негативное влияние экологического и психоэмоционального стрессов на большинство населения нашей планеты, особенно жителей больших городов, является актуальной проблемой современного общества. Доказано, что стресс не безвреден для организма человека, он является фактором риска многих сердечно-сосудистых заболеваний, а также оказывает негативное воздействие на нервную систему, в результате чего человек становится раздражительным, у него снижается работоспособность, ухудшается память и процессы мышления. В связи с этим ученые непрерывно занимаются поиском путей профилактики и коррекции отрицательного воздействия стресса на нервную систему.

Более 50 лет назад возникла концепция ноотропных средств, был синтезирован и испытан лекарственный препарат Пирacetам. Это дало мощный толчок к поиску и созданию иных веществ с подобным принципом действия, эти исследования продолжаются и по сей день [1-6].

В медицине широко применяется субстанция пирacetам и его лекарственные формы (пирacetам раствор для инъекции 20% 5 мл; капсулы пирacetам 0,4 г; таблетки луцетам (пирacetам) 400 мг).

На сегодняшний день отсутствует единая, унифицированная методика количественного определения пирacetам в субстанции и лекарственных формах.

В нормативных документах для количественного анализа парацетама и его лекарственных форм рекомендуются метод Кьельдаля, методы безводной нейтрализации, гравиметрии, жидкостной хроматографии [7-12].

Вышеназванные методы имеют некоторые недостатки. Например, метод Кьельдаля очень трудоемкий, для выполнения которого затрачивается 3-4 часа времени. К тому же метод многостадийный, поэтому при выполнении могут быть потери, что сказывается на результатах анализа. Для проведения безводной нейтрализации нужен опытный аналитик. Кроме этого, в этом методе используются ядовитые, летучие вещества, такие как ледяная уксусная и хлорная кислоты, для работы необходимо специальное оборудование. Учитывая недостатки этих методов, разработка доступных, эффективных и экономически выгодных унифицированных методик для исследования данной группы препаратов является актуальной задачей.

Унификация аналитических методик приводит к совершенствованию и упрощению методов стандартизации лекарственных препаратов, формируется единый подход к анализу лекарств, уменьшается время анализа и количество используемых реактивов. Таким образом, унифицированные методики анализа способствуют повышению эффективности и качества лекарств.

Наиболее воспроизводимым и селективным, позволяющим определить количественное содержание активного компонента в лекарственных формах парацетама является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Цель исследования – разработка унифицированной методики количественного определения парацетама в субстанции и лекарственных формах методом ВЭЖХ.

Материал и методы

В работе были использованы: субстанция парацетама (ФС-150430042, КНР); парацетам, капсулы 0,4 г (АНД РК 42-6002-13); парацетам, раствор для инъекций 20% 5 мл (АНД РК 42-6007-13). Вспомогательные вещества: кальция стеарат (ГФ РК т. 2, с. 243), магния карбонат основной (ГФ РК т. 2, с. 296). Реактивы и растворители: натрия ацетат тригидрат (ГФ РК т. 2, с. 336), кислота уксусная разведенная (ГФ РК т.1, с. 422), вода для инъекций (ГФ РК т. 2, с. 469), метанол («Merck», Германия). Реактивы и растворители квалификации «ч.д.а».

Хроматографические условия. Исследования проводились на жидкостном хромато-

графе Shimadzu LC Prominence (Япония); насос LC 20AD; дегазатор DGU-20A5г; термостат СТО 20А; УФ-детектор SPD-20А, измерения проводились при длине волны 210 нм; в работе использовалась колонка, заполненная обращенно-фазным сорбентом Eurospher 100-5 C18, 250×4,6 mm. Скорость подачи элюента: 1мл/мин; температура колонки: 25°C; объем инъекции образца: 20 мкл.

Приготовление раствора рабочего стандартного образца (PCO) парацетама. Около 50 мг (точная навеска) PCO субстанции парацетама помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 20 мл подвижной фазы, встряхивают до растворения, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (раствор А).

3,0 мл полученного раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки, перемешивают и фильтруют (раствор Б). Раствор используют свежеприготовленным.

Методика анализа капсулы парацетама 0,4 г. Около 25 мг (точная навеска) содержимого капсул переносят в мерную колбу емкостью 25 мл, добавляют 15 мл подвижной фазы и перемешивают до растворения образца. Раствор доводят до метки подвижной фазой, тщательно перемешивают и фильтруют через нейлоновый фильтр (А).

3,0 мл раствора А отбирают в мерную колбу емкостью 100 мл и доводят подвижной фазой до метки, тщательно перемешивают (Б).

Полученный исследуемый раствор (Б) и раствор PCO парацетама хроматографируют в указанных выше условиях и получают не менее 5 хроматограмм.

Методика анализа парацетама, раствора для инъекций 20% 5 мл. Около 1 мл (точная навеска) инъекционного раствора парацетама переносят в мерную колбу емкостью 200 мл, доводят подвижной фазой до метки и тщательно перемешивают (А).

3,0 мл раствора А отбирают в мерную колбу емкостью 100 мл и доводят подвижной фазой до метки, тщательно перемешивают (Б).

Полученный исследуемый раствор (Б) и раствор PCO парацетама хроматографируют в указанных выше условиях, получая не менее 5 хроматограмм.

Анализ модельной смеси (парацетам, капсулы 0,4 г) и раствора плацебо проводят аналогично капсулированному препарату. Конечная концентрация раствора составляет 30 мкг/мл.

Анализ модельной смеси (парацетам, раствор для инъекции 20% 5 мл) и раствора

плацебо проводят аналогично инъекционному препарату. Конечная концентрация раствора составляет 30 мкг/мл.

Валидацию разработанной методики определения парацетама проводили на основании ОФС ГФ РК «Валидация аналитических методик и испытаний», руководства по валидации биоаналитических методик Food and Drug Administration (FDA), а также «Руководства по экспертизе лекарственных средств» European Medicines Agency (EMA) [13,14].

Метрологические характеристики рассчитывали при анализе образцов субстанции парацетама и его лекарственных форм (капсулы, инъекционные растворы) для уровня вероятности $p=0,95$ по следующим критериям: точность, воспроизводимость, специфичность, линейность, правильность и прецизионность.

Результаты и обсуждение

Структурные свойства молекулы анализируемого вещества определяют характеристику ее удерживания на стационарной фазе. Анализируемое вещество с большой гидрофобной

частью (С-Н, С-С и неполярные атомные связи) удерживается дольше, потому что оно не взаимодействует с водной поверхностью. С другой стороны, анализируемые вещества с большими полярными частями в своей структуре (имеющие полярные группы – -ОН, -NH₂, -СОО или NH₃) удерживаются меньше, так как они лучше связываются с водой.

Вышеназванные свойства анализируемого вещества учитывались при подборе подвижной фазы (элюента). В результате исследования влияния элюента различного состава на селективность методики нами для количественного определения парацетама в субстанции и лекарственных формах экспериментально подобрана подвижная фаза, состоящая из метанола и воды в соотношениях 2:8 (по объему).

При скорости потока подвижной фазы 1 мл/мин время удерживания (t_R) стандартного раствора парацетама составило $3,02 \pm 0,01$ мин. На рис. 1 представлена хроматограмма субстанции парацетама при выбранных условиях проведения хроматографического анализа.

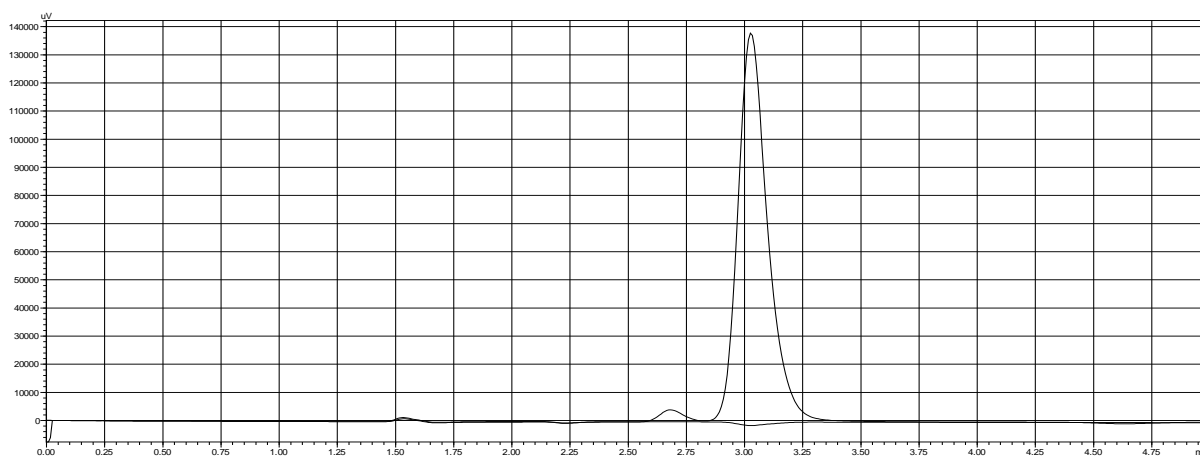


Рис. 1. Хроматограмма раствора РСО парацетама (C=30 мкг/мл)

Специфичность разработанной методики подтверждалась совпадением времени удерживания хроматографических пиков парацетама в субстанции и ее лекарственных формах ($3,02 \pm 0,01$ мин). Для определения специфичности проводили анализ 5 образцов стандартного раствора парацетама в диапазоне концентраций 15–45 мкг/мл. На хроматограммах стандартных образцов посторонних пиков со временем удерживания, соответствующим времени удерживания парацетама, не наблюдалось.

Линейность методики оценивалась по графику зависимости хроматографической площади от концентраций парацетама в пробе: 10, 20, 30, 40, 50 мкг/мл. При статистической обработке линейной зависимости по уравнению $y=bx+a$ коэффициент корреляции линейного регрессионного графика r для пи-

рацетама составляет 0,9998. На основании полученных результатов можно утверждать о соблюдении линейности (рис. 2, табл. 1).

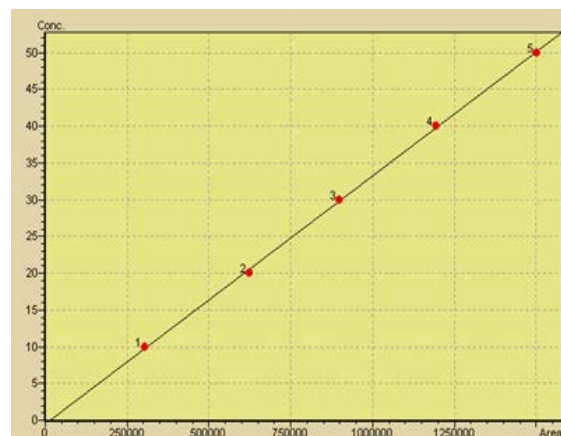


Рис. 2. Калибровочный график зависимости площадей хроматографических пиков от концентрации парацетама

Оценка линейной зависимости площадей хроматографических пиков от концентрации пирецетама		
Исследуемое вещество С, мкг/мл	Площадь хроматографического пика	Метрологические характеристики (ГФ РК, т. 1, с. 100)
10.000	304832	SD= 6,052±0,007 RSD=1,832 ε _{ср.} % = 1,78 r = 0,9998
20.000	622969	
30.000	897478	
40.000	1193290	
50.000	1500531	

Правильность и прецизионность. Проводили анализ 3-х образцов с прибавлением стандартного раствора пирецетама до получения концентраций: 15 мкг/мл, 30 мкг/мл, 45 мкг/мл. Каждый раствор хроматографировали 6 раз. Исследование проводили в течение 1-го

(intra-day) и 2-го дней (inter-day). Для полученных значений концентраций были рассчитаны величины стандартного отклонения (SD), относительного стандартного отклонения (RSD, %) и относительной погрешности (ε, %), приведенные в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Правильность и прецизионность методики (intra-day). Последовательность № 1

Введено вещества, мкг/мл	S(h) хр. пика	Найдено вещества, мкг/мл		SD, (n=6)	RSD, % (n=6)	ε, %
		(n=6)	Z			
15	455619	15,23	15,05	0,1778	1,1813	1,24
	454423	15,19				
	447542	14,96				
	444251	14,85				
	444849	14,87				
	455021	15,21				
30	860083	30,75	30,72	0,5071	0,5320	1,73
	927693	31,01				
	935471	31,27				
	904956	30,25				
	866963	29,98				
	929787	31,08				
45	134591	44,99	45,46	0,5692	1,2520	1,32
	136057	45,48				
	135519	45,30				
	133903	44,76				
	137643	46,01				
	138331	46,24				

Таблица 3

Правильность и прецизионность методики (inter-day). Последовательность № 2

Введено, мкг/мл	S(h) хр. пика	Найдено, мкг/мл		SD, (n=6)	RSD, % (n=6)	ε, %
		(n=6)	Z			
15	445747	14,90	14,94	0,2540	1,7004	1,78
	458611	15,33				
	441858	14,77				
	443354	14,82				
	457115	14,68				
	459508	15,18				
30	877135	29,32	29,42	0,2217	0,5698	1,94
	874442	29,23				
	928291	30,03				
	901367	30,13				
	865168	28,92				
	863672	28,87				
45	133963	44,78	45,42	0,6527	1,4370	1,51
	134113	44,83				
	136925	45,77				
	134352	44,91				
	138182	46,19				
	137762	46,05				

Как видно из табл. 2 и 3, относительное стандартное отклонение анализа составляет соответственно для последовательности № 1 от 1,1813 до 1,6697%, а для последовательности № 2 от 1,4370 до 1,8397% и не превышает допустимого стандартного отклонения, что под-

тверждает прецизионность и правильность разработанной методики.

Полученные величины относительного стандартного отклонения (прецизионность) и относительной погрешности (правильность), находящихся в пределах 1,24-1,73% для после

довательности 1 и 1,51-1,94% для последовательности 2, соответствуют нормам (не более 2,00%).

Стабильность. Исследована стабильность стандартных растворов пирacetama на уровнях концентраций 15-45 мкг/мл, приготовленных для хроматографического анализа. Кратковременная стабильность была исследована для приготовленных проб в течение 24 ч при анализе на следующий день. Долговременная стабильность изучена при хроматографировании исследуемых растворов в течение 14 дней при температуре 2 – 8 °С. Площадь хроматографического пика при повторных анализах не менялась более чем на 10%.

При проведении многократных индивидуальных определений концентраций анализируемого препарата и его лекарственных форм наблюдалось достоверное совпадение результатов, что характеризует воспроизводимость аналитической методики. При этом относительная ошибка среднего результата по капсулам пирacetama составляет $\pm 1,53\%$, по раствору пирacetama для инъекций $\pm 0,98\%$, что позволяет рекомендовать разработанную унифицированную методику для количественного анализа препарата в лекарственных формах (табл. 4).

Таблица 4

Найденное количество пирacetama	Метрологические характеристики (ГФ РК т.1, с.100)						
	n	хср	S	Δхср	Rf	Хср±Δхср	еср.,%
В капсулах, мг: 360.8, 370.9, 370.9, 400.9, 390.8, 420.9, 410.9, 430.8, 380.8	9	400,07	1,85	0,61	2,36	27,83±0,06	1,53
В инъекционном растворе, мг/мл: 190.8, 210.0, 200.8, 200.9, 200.7, 200.8, 200.7, 200.1, 200.8	9	200,62	0,40	1,96	2,36	30,80±0,08	0,98

Были также проанализированы растворы плацебо лекарственных форм. Вспомогательные вещества, входящие в состав капсул и инъекционного раствора, не имеют хроматографических пиков в условиях хроматографирования.

Таким образом, валидирование результатов исследования показало специфичность,

высокую воспроизводимость и точность разработанной методики ВЭЖХ.

Выводы

Разработана достоверная унифицированная методика количественного определения пирacetama в лекарственных формах методом ВЭЖХ.

Сведения об авторах статьи:

Ордабаева Сауле Кутымовна – д.фарм.наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской медицинской академии. Адрес: Казахстан, 160021, г. Шымкент, площадь Аль-Фараби, 1. Email: ordabaeva@mail.ru.

Атырханова Карлыгаш Касымхановна – магистрант кафедры фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской медицинской академии. Адрес: Казахстан, 160021, г. Шымкент, площадь Аль-Фараби, 1. Email: aisha_20072015@mail.ru.

Сопбекова Анаркуль Онлабековна – к.фарм.наук, и.о.профессора кафедры фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской медицинской академии. Адрес: Казахстан, 160021, г. Шымкент, площадь Аль-Фараби, 1. Email: anarkulsopbekova-@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Flicker, L. Piracetam for dementia or cognitive impairment / Flicker, L; Grimley Evans, G. // The Cochrane database of systematic reviews. – 2001 (2): CD001011. doi:10.1002/14651858.CD001011. PMID 11405971
- Müller, WE. Piracetam: novelty in a unique mode of action / Müller, WE; Eckert, GP; Eckert, A // Pharmacopsychiatry. – 2014. – Vol. 32 Suppl 1. – P. 2–9. doi:10.1055/s-2007-979230. PMID 10338102
- Nootropil // NetDoctor.co.uk. 8 July 2004. Retrieved 21 September 2009.
- Nootropil® // Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. 2013-09-12. Retrieved 2013-10-27.
- Piracetam [online]. Available from URL: <http://www.piracetam.com>
- Tacconi, MT. Piracetam: physiological disposition and mechanism of action / Tacconi, MT; Wurtman, RJ // Advances in neurology. – 2012. – Vol. 43: 675–85. PMID 3946121
- Государственная фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». – 2008. – Т. 1. – 592 с.
- Государственная фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». – 2009. – Т. 2. – С.423-424.
- The European Pharmacopoeia, 7.0. Vol. 1, Strasbourg: Council Of Europe: EDQM. – 2008. – P.2697-2698.
- The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office. – 2016. – P. 4776-4783.
- АНД РК 42-6002-13. – Пирacetам, капсулы 0,4 г. – ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь. – 2013. – 9 с.
- АНД РК 42-6007-13 Пирacetам, раствор для инъекций 20% 5 мл – ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь. – 2013 г. –13 с.
- Аладышева Ж.И. Практические аспекты работ по валидации аналитических методик / Ж.И. Аладышева, В.В. Беляев, В.В. Беляев, В.В. Береговых // Фармация. – 2008. – № 7. – С. 9-14.
- Государственная фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». – 2008. – Т. 1. – 592 с.
- Эпштейн, Н.А. Оценка пригодности (валидация) ВЭЖХ методик в фармацевтическом анализе // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 1, № 4. – С.40-55.
- Эпштейн, Н.А. Оценка пригодности (валидация) ВЭЖХ методик в фармацевтическом анализе (обзор) / Н.А. Эпштейн // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 2, № 9. – С.82-86.

REFERENCES

1. Flicker, L; Grimley Evans, G (2001). Piracetam for dementia or cognitive impairment. The Cochrane database of systematic reviews (2): CD001011. doi:10.1002/14651858.CD001011. PMID 11405971 (in English)
2. Müller, WE; Eckert, GP; Eckert, A (2014). Piracetam: novelty in a unique mode of action. *Pharmacopsychiatry*. 32 Suppl 1: 2–9. doi:10.1055/s-2007-979230. PMID 10338102(in English)
3. Nootropil. NetDoctor.co.uk. 8 July 2004. Retrieved 21 September 2009. (in English)
4. Nootropil. *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz*. 2013-09-12. Retrieved 2013-10-27. (in German)
5. Piracetam [online]. Available from URL: <http://www.piracetam.com> (in English)
6. Tacconi, MT; Wurtman, RJ (2012). Piracetam: physiological disposition and mechanism of action. *Advances in neurology*. 43: 675–85. PMID 3946121
7. Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Kazakhstan (State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan). Almaty, Izdatel'skij dom «Zhibek zholy», 2008, vol. 1, 592 s.
8. Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Kazakhstan (State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan). Almaty, Izdatel'skij dom «Zhibek zholy», 2008, vol. 2, p. 423-424.
9. The European Pharmacopoeia, 7.0, Vol. 1, Strasbourg: Council Of Europe: EDQM, 2008, P.2697-2698.
10. The British Pharmacopoeia (BP 2016). London The Stationery Office, 2016, P. 4776-4783.
11. AND RK 42-6002-13. – Piratsetam, kapsuly 0,4 g. OAO «Borisovskij zavod meditskikh preparatov», Respublika Belarus', 2013, 9 p.
12. AND RK 42-6007-13 Piratsetam, rastvor dlya in'ektsij 20% 5 ml .OAO «Borisovskij zavod meditskikh preparatov», Respublika Belarus'. 2013, 13 s.
13. Aladysheva Zh.I., Belyaev V.V., Beregovykh V.V. Practical aspects of operations to validate analytical procedures. *Pharmacy*, 2008, № 7, p. 9-14.
14. Epstein, N. Ah. Assessment of suitability (validation) of HPLC techniques in pharmaceutical analysis. *Chemical-pharmaceutical journal*, 2004, Vol. 1, № 4, p. 40-55.

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 615.214.21

© А.Р. Бадакшанов, А.С. Крензель, 2018

А.Р. Бадакшанов, А.С. Крензель
**АНАЛИЗ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ,
 ЗАКУПАЕМЫХ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ
 ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕЙ № 1 ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ
 ПАЦИЕНТАМ С ШИЗОФРЕНИЕЙ**

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

Целью данной работы стало проведение анализа рынка лекарственных препаратов, закупаемых Государственным бюджетным учреждением здравоохранения «Оренбургской областной клинической психиатрической больницей № 1». Объектами исследования явились оперативно-статистическая отчетность профильного учреждения и данные портала государственных закупок. В работе использовались системный, логический и маркетинговый методы анализа.

Бюджетное финансирование учреждения на лекарственное обеспечение было неодинаковое и значительно менялось в период 2013-2016 гг. В 2014 году наблюдается динамичный рост финансирования на 216% по отношению к 2013 году, однако в период с 2015 по 2016 гг. идет планомерное снижение финансирования до уровня 2013 года. Большая доля бюджета на лекарственное обеспечение потрачена на закуп нейрорептиков, а именно в 2013 году потрачено 84% от общего финансирования, 2014, 2015 и 2016 г. – 98%.

Средняя цена на наиболее востребованные нейрорептики за период 2013-2016 гг. осталась неизменной или выросла незначительно, на уровне среднегодовой инфляции в России. Учреждению удалось добиться сохранения качества оказываемой специализированной психиатрической помощи пациентам с шизофренией.

Ключевые слова: шизофрения, нейрорептик, бюджет, доля рынка.

A.R. Badakshanov, A.S. Krenzel
**MARKET ANALYSIS OF DRUGS PROCURED BY THE ORENBURG REGIONAL
 CLINICAL PSYCHIATRIC HOSPITAL NO. 1 FOR TREATMENT OF PATIENTS
 WITH SCHIZOPHRENIA**

The aim of this work was to analyze the market of drugs purchased by the State-financed Institution of Healthcare "Orenburg regional Clinical Psychiatric Hospital № 1". The objects of the research were operational and statistical reports of the specialized institution and data of the public procurement portal. We used systemic, logical and marketing analysis techniques.

Budget financing of the institution for medicines was not the same and significantly changed in the period of 2013-2016. In 2014, there was a dynamic increase in funding by 216% compared to 2013, but in the period from 2015 to 2016, there was a systematic decrease in funding to the level of 2013. A large share of the budget for medicines was spent on the purchase of neuroleptics, namely in 2013 – 84% of the total funding in 2014, 2015 and 2016 – 98%.

The average price for the most popular neuroleptics for the period of 2013-2016 remained unchanged or increased insignificantly, at the level of average annual inflation in Russia. The institution managed to maintain the quality of specialized psychiatric care for patients with schizophrenia.

Key words: schizophrenia, neuroleptic, budget, market share.

Психические заболевания являются актуальной проблемой общественного здравоохранения России с учетом многообразия их взаимно пересекающихся и взаимосвязанных клинических, гуманитарных и социально-экономических последствий [1].

Данные проведенных исследований показывают значительное для общества в России экономическое бремя, обусловленное заболеваемостью шизофренией. До 40% психиатрического бюджета страны уходит на лечение больных шизофренией, что составляет 0,5% ВВП страны [1,2].

Целью данной работы стало проведение анализа рынка лекарственных препаратов закупаемых Государственным бюджетным учреждением здравоохранения «Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница № 1» (ГБУЗ ООКПБ № 1).

Материал и методы

Объектами исследования явились оперативно-статистическая отчетность ГБУЗ ООКПБ № 1, осуществляющей лечение и реабилитацию больных с шизофренией, а также данные портала государственных закупок и базы «Аудит государственных и муниципальных закупок лекарственных средств в РФ». В работе использовались системный, логический и маркетинговый методы анализа.

Результаты и обсуждение

Как показали результаты исследования оперативно-статистической отчетности ГБУЗ ООКПБ № 1 бюджетное финансирование учреждения на лекарственное обеспечение было неодинаковое и значительно менялось в период с 2013 по 2016 гг. В 2014 году наблюдается динамичный рост финансирования на 216% по отношению к 2013 году, однако в период с 2015

по 2016 гг. идет планомерное снижение финансирования до уровня 2013 года (рис. 1).

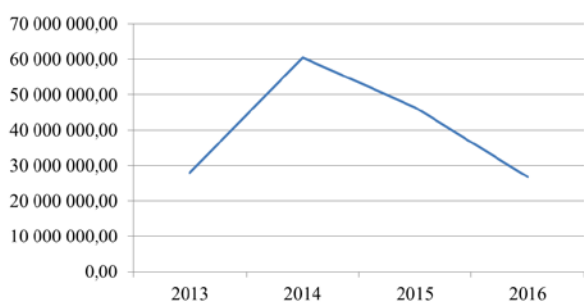


Рис. 1. Динамика финансирования ГБУЗ ООКПБ № 1 на лекарственное обеспечение, руб.

Большая доля бюджета на лекарственное обеспечение потрачена на закуп нейролептиков, а именно в 2013 году потрачено 84% от общего финансирования, 2014, 2015 и 2016г. – 98%. Именно поэтому график бюджетов, потраченных на закуп нейролептиков в период с 2013 по 2016 гг., идентичен графику общего финансирования на лекарственное обеспечение в тот же период (рис. 2).

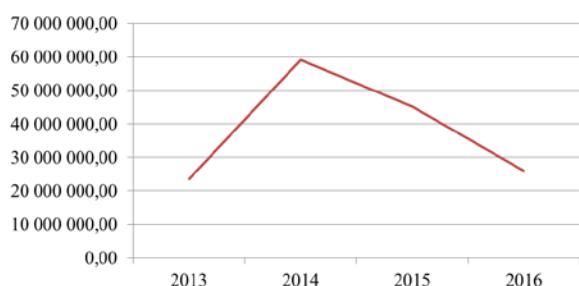


Рис. 2. Бюджет ГБУЗ ООКПБ № 1, потраченный на закуп нейролептиков, руб.

Учитывая тот факт, что львиная доля бюджета съедается нейролептиками, мы провели анализ данной группы лекарственных препаратов. В результате было установлено, что в 2013 году 46% от финансовых средств, потраченных на закуп нейролептиков, было израсходовано на закуп 4 лекарственных препаратов: Клопиксол, Сафрис, Сердолект, Сероквель пролонг (рис. 3).



Рис. 3. Препараты нейролептиков, закупаемые ГБУЗ ООКПБ № 1 в 2013 году

В 2014 году 48% бюджета израсходовано на приобретение 3-х лекарственных препаратов: Ксеплион, Сердолект, Сероквель пролонг (рис. 4).

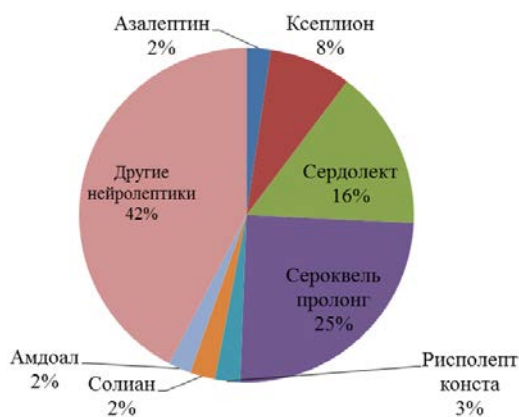


Рис. 4. Препараты нейролептиков, закупаемые ГБУЗ ООКПБ № 1 в 2014 году

В 2015 году 59% бюджета израсходовано на приобретение 3-х лекарственных препаратов: Сафрис, Сердолект, Сероквель пролонг (рис. 5).



Рис. 5. Препараты нейролептиков, закупаемые ГБУЗ ООКПБ № 1 в 2015 году

В 2016 году 45% бюджета израсходовано на приобретение 2-х лекарственных препаратов: Ксеплион и Сероквель пролонг (рис. 6).



Рис. 6. Препараты нейролептиков, закупаемые ГБУЗ ООКПБ № 1 в 2016 году

Динамика средних цен на наиболее востребованные нейролептики

Наименование лекарственного препарата	Цена, руб.			
	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
Ксеплион 75 мг/0,75 мл №1	21 670,00	23 447,45	23 447,45	20 418,42
Сафрис 10 мг № 60	13 390,00	12 830,00	12 830,00	
Сафрис 5 мг № 60	12 830,00	12 830,00	12 830,00	12 795,70
Сердолект табл. 16 мг №28	7 325,00	7 221,71	7 185,43	6 927,81
Сердолект 4 мг табл. п/о № 30	2 407,90	2 407,90	2 362,32	2 287,53
Сероквель пролонг 300 мг № 60	11 843,48	12 402,55	13 067,75	13 125,48
Сероквель пролонг 400 мг № 60	14 573,79	15 269,68	16 193,14	17 005,75

Далее мы провели анализ средних цен нейролептиков, на которые было потрачено большинство бюджета на лекарственное обеспечение ГБУЗ ООКПБ № 1 (см. таблицу).

Выводы

Проведенные исследования показали, что динамика финансирования профильного психиатрического учреждения ГБУЗ ООКПБ № 1 в исследуемый период была разнонаправленной, а именно в 2014 году по отношению к 2013 году было увеличение на 216%, а в 2016 году по отношению к 2015 и 2014 годам снижение на 25% и 67% соответственно.

На закуп четырёх нейролептиков: Ксеплион, Сердолект, Сафрис и Сероквель пролонг – с 2013 по 2016 г. было потрачено 74 500 000 рублей, или 48% от всего бюджета на закуп нейролептиков. Несмотря на снижение финансирования в 2015-2016 гг., приоритет отдавался именно этим препаратам, что может

косвенно свидетельствовать об их эффективности в терапии пациентов с шизофренией.

Полученные данные соответствуют результатам маркетингового анализа рынка нейролептиков и доказывают, что большая часть бюджета на медикаменты в психиатрических учреждениях тратится на закупку оригинальных нейролептиков [3].

Средняя цена на наиболее востребованные нейролептики за период 2013-2016 гг. осталась неизменной или выросла незначительно на уровне среднегодовой инфляции в России, именно поэтому можно сделать вывод, что власти Российской Федерации в условиях внешнего давления на экономику выбрали верные инструменты для сдерживания цен на лекарственные препараты. Тем самым удалось добиться сохранения качества оказываемой специализированной психиатрической помощи пациентам с шизофренией.

Сведения об авторах статьи:

Бадакшанов Артур Рамильевич – к.м.н., доцент кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450006, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mepharm@yandex.ru.

Крензель Андрей Сергеевич – аспирант кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450006, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fat7777@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Экономическое бремя шизофрении в России / Е.Б. Любов [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – Т. 22, № 3. – С. 36-42.
2. Психиатрия. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 624 с.
3. Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных препаратов, применяемых в терапии шизофрении / А.С. Крензель // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – № 1. – С. 202-206.
4. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> – (Дата обращения: 20.02.2018).
5. Маркетинговые исследования и моделирование стратегии лекарственного обеспечения больных пограничными психическими расстройствами в Республике Башкортостан и близлежащих регионах / А.Р. Бадакшанов: автореф. дис... на соискание ученой степени канд. фарм. наук. – Уфа, 2002. – 14 с.
6. Анализ рынка атипичных нейролептиков и их основных потребителей в Оренбургской области / А.Р. Бадакшанов, А.С. Крензель // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5 (65). – С.10-15.

REFERENCES

1. Lyubov E.B., Yastrebov V.S.1, Schevchenko L.S.1, Chapurin S.A. et al. Economic burden of schizophrenia in Russia. Social'naja i klinicheskaja psixiatrija, 2012, vol. 22, № 3, p. 36-42. (in Russ.)
2. Psihiatrija. Nacional'noe rukovodstvo (Psychiatry. National guideline). Moscow, GEOTAR-Media, 2012, 624 p. (in Russ.)
3. Krenzel' A.S. The marketing analysis of the range of the medicines applied in therapy of schizophrenia. The journal of scientific articles Health and millennium Education. 2018, № 1, p. 202-206. (in Russ.)
4. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv (State register of medicines). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (available at 20.02.2018) (in Russ.)
5. Badakshanov A.R. Marketingovye issledovaniya i modelirovanie strategii lekarstvennogo obespecheniya bol'nykh pogranchnymi psikhicheskimi rasstrojstvami v Respublike Bashkortostan i blizlezhshikh regionakh (Marketing research and modeling of drug supply strategy for patients with borderline mental disorders in the Republic of Bashkortostan and nearby regions). Avtoreferat disser. ... k.farm.n., Ufa, 2002, 27 p.
6. Badakshanov A.R., Krenzel' A.S. Market analysis of atypical antipsychotics and their main consumers in the Orenburg region. Bashkortostan Medical Journal. 2016, vol. 11, № 5 (65), p.10-15/

С.Н. Ивакина, Т.Н. Сафиуллин, Р.М. Мухамедзянов
АНАЛИЗ НОМЕНКЛАТУРНЫХ КЛАССИФИКАЦИЙ
МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В настоящее время приоритетными задачами здравоохранения любой страны являются стандартизация терминов и создание номенклатурной классификации (НК) медицинских изделий (МИ), позволяющих идентифицировать и регулировать их обращение на мировом уровне. На основе собственного перевода электронного издания «Global atlas of medical devices» и контент-анализа нормативно-правовых документов и информационно-справочных материалов выявлено, что страны шести регионов ВОЗ (Африканского, Южной и Северной Америки, Восточного Средиземноморья, Европейского, Юго-Восточной Азии и Западного Тихоокеанского) используют мировые НК МИ, такие как UMDNS (12% опрошенных стран-respondентов, участвовавших в опросе ВОЗ), GMDN (10%) и национальные НК МИ (26%). Использование тех или иных НК МИ зависит от географического местоположения страны и уровня дохода на душу населения в год. Лишь 19% стран-respondентов используют имеющиеся НК МИ для закупки МИ и в целях регулирования их обращения. В Российской Федерации, входящей в состав Европейского региона ВОЗ, имеется своя национальная НК МИ, разработанная на основе мировой классификации GMDN для регулирования этапов обращения МИ

Ключевые слова: медицинские изделия, всемирные классификации, национальная номенклатурная классификация.

S.N. Ivakina, T.N. Safiullin, R.M. Mukhamedzyanov
ANALYSIS OF NOMENCLATURE CLASSIFICATIONS OF MEDICAL DEVICES
USED IN RUSSIA AND ABROAD

Currently, the priority tasks of public health in any country are the standardization of terms and the creation of the nomenclature classification of medical devices, which make it possible to identify and regulate their circulation at the world level. Based on the translation of the electronic publication «Global atlas of medical devices» and the content analysis of legal documents and reference materials, it was revealed that countries in six WHO regions (African, Southern and North America, Eastern Mediterranean, European, Southeast Asia and Western Pacific) use world nomenclature classifications, such as UMDNS (12% of the responding countries surveyed in the WHO survey), GMDN (10%) and national nomenclature classifications of medical devices (26%). The use of these or those nomenclature classifications depends on the geographical location of the country and the level of income per capita per year. Only 19% of the responding countries use the existing nomenclature classifications of medical devices for the purchase of medical devices and to regulate their treatment. The Russian Federation, which is part of the WHO European Region, has its own national nomenclature classification, developed on the basis of the world classification of GMDN, for regulating the stages of medical devices circulation.

Key words: medical devices, world classifications, national nomenclature classification.

В настоящее время приоритетными задачами здравоохранения любого государства являются обеспечение доступа к медицинским изделиям (МИ), улучшение их качества, эффективности и безопасности для сохранения, поддержания и восстановления здоровья населения. На мировом рынке обращается более 500 тысяч наименований МИ, имеющих свои фирменные названия, затрудняющие поиск и выбор МИ. Это обусловлено отсутствием единой стандартизации терминов и номенклатурных классификаций (большинство стран используют свои национальные системы номенклатуры), позволяющих идентифицировать и регулировать обращение МИ на мировом уровне [4,5]. Поэтому проведение исследований по изучению и выявлению особенностей номенклатурных классификаций (НК), используемых в России и на мировом уровне, является актуальным и необходимым.

Цель исследования – проведение анализа НК МИ, используемых в России и за рубежом, на основе контент-анализа нормативно-правовых документов и информационно-справочных материалов.

Материал и методы

В качестве информационных материалов использовались собственный перевод электронного издания «Global atlas of medical devices», в котором отражены результаты социологического опроса 175 стран и кабинетного исследования, проводимого Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ); приказ Минздрава России от 06.06.2012 № 4н (ред. от 25.09.2014) «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий»; различные электронные ресурсы.

В процессе исследования использовались методы контент-анализа, группировки, графический и сравнительный методы.

Результаты и обсуждение

Согласно данным литературы классификация – это многоступенчатое деление логического объема понятий или какой-либо совокупности единиц на систему соподчиненных понятий или классов объектов для определения места и установления связей любой единицы (объекта) в системе [1]. На основе перевода электронного издания «Global atlas of medical devices» нами выявлено, что на миро-

вом уровне представлены несколько классификаций МИ [1,5]. Одной из НК является Всемирная (глобальная) номенклатура медицинских изделий (GMDN), разработанная на основе международного стандарта ISO 15225 Европейским комитетом по стандартизации (CEN) и экспертами по МИ со всего мира, в качестве которых выступили производители МИ и органы, регулирующие обращение МИ [5].

GMDN – это полииерархическая система, идентификация товара в ней осуществляется с помощью уникальных числовых пятизначных чисел, которые связаны с термином (наименование МИ), определением (включает предполагаемое использование) и категорией изделия (технологии или другие общие характеристики). Идентификация всех конкретных МИ, имеющих, по существу, сходные общие признаки, возможна посредством перекрестных ссылок [1,5].

Для маркировки МИ Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) разработана система уникальной идентификации изделий (UDI). Использование данной системы способствует повышению уровня безопасности пациентов путем идентификации МИ на протяжении цепи поставок по всему миру и отслеживания случаев неблагоприятной реакции на применение МИ позволяет быстро собирать отзывы о МИ и сокращать число ошибок при назначении и распределении МИ благодаря точности информации [5].

Также на мировом уровне используется Универсальная номенклатурная система (классификация) МИ (UMDNS). Она разработана Исследовательским институтом скорой помощи (ECRI). UMDNS имеет полииерархическую структуру и представляет собой взаи-

мосвязанный словарь терминов, обозначающих МИ. Терминам присваивается пятизначный код с последовательной нумерацией без каких-либо внутренних значений. Код связан с определением и описанием предполагаемого использования термина. Связанные свойства предоставляют дополнительные атрибуты для классификации [5].

Проведенный контент-анализ данных, представленных ВОЗ, позволил выявить, что наличие (51% опрошенных ВОЗ стран) и отсутствие (49% опрошенных ВОЗ стран) НК МИ в странах находятся практически в равном соотношении (см. рисунок) и зависят от географического местоположения страны и уровня дохода на душу населения в год [5].

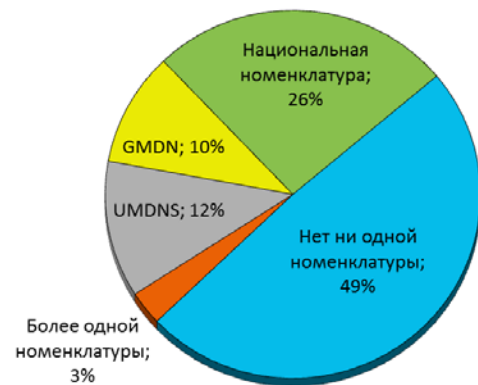


Рис. Номенклатурные классификации МИ, используемые в разных странах (по данным ВОЗ, опрос 174 стран)

Экспертами ВОЗ выявлено, что 56% из 126 стран с низким и средним уровнем доходов на душу населения в год не имеют официальной НК МИ. Напротив, 74% из 49 стран с высокими доходами населения имеют официальную НК МИ. Примеры стран с разными уровнями дохода населения по данным Всемирного банка представлены в табл. 1 [5,6].

Таблица 1

Распределение стран по группам в зависимости от доходов населения (в год на душу населения по данным Всемирного банка за 2017 год)

Группа	Низкий доход (до \$1,005)	Доход ниже среднего (от \$1,006 до \$3,955)	Доход выше среднего (от \$3,956 до \$12,235)	Высокий доход (от \$12,236)
Страны	Уганда, Непал, Мадагаскар, Бенин, Афганистан и др.	Узбекистан, Украина, Армения, Египет, Вьетнам и др.	Российская Федерация, Турция, Казахстан, Китай и др.	Германия, Португалия, Япония, Италия, Франция и др.

Таблица 2

Распределение стран в зависимости от регионов расположения (по данным ВОЗ, 2017 год)

Регионы ВОЗ	Страны
Африканский регион	Алжир, Бенин, Мозамбик, Нигерия, Южная Африка и др.
Регион Южной и Северной Америки	Бразилия, Куба, Канада, Ямайка, Мексика и др.
Регион Восточного Средиземноморья	Афганистан, Египет, Ирак, Ливия, Марокко и др.
Европейский регион	Российская Федерация, Франция, Германия, Украина, Казахстан и др.
Регион Юго-Восточной Азии	Мальдивы, Непал, Шри-Ланка, Таиланд, Индонезия и др.
Западный Тихоокеанский регион	Австралия, Китай, Фиджи, Япония, Вьетнам и др.

Согласно данным «Global atlas of medical devices» более 50% стран, расположенных в Западном Тихоокеанском регионе, а также в регионах Юго-Восточной Азии и Африки, не имеют официальной системы номен-

клатуры. Напротив, более 65% стран региона Восточного Средиземноморья и Европейского региона имеют официальную номенклатурную систему [5] (табл. 2).

Выявлено, что в странах Южной и Северной Америки, имеющих номенклатурные классификации (НК), преобладают национальные НК (72%). В странах Восточного Средиземноморья в равных долях (по 50%) используются UMDNS, а также национальные НК. В странах Европейского региона чаще используются национальные НК (39%), на втором месте находится GMDN (36%), на третьем – UMDNS (14%) и 11% стран используют более одной НК [5].

Исходя из данных ВОЗ установлено, что лишь 19% стран-респондентов используют имеющиеся НК МИ для различных целей. Среди них 44% опрошенных стран используют НК для закупки МИ, в основном это страны с низким и средним уровнем дохода населения таких регионов, как Южная и Северная Америка (5 стран), Африканский и Западный Тихоокеанский регионы (4 и 3 страны соответственно) [5]. 34% стран, участниц опроса, используют НК МИ в целях регулирования их обращения. Это страны с высокими доходами на душу населения, среди них лидируют страны Европейского региона (14 стран).

Согласно данным ВОЗ Россия отнесена к Европейскому региону, по уровню доходов на душу населения она входит в группу «Доход выше среднего» [5,6]. В нашей стране заимствована номенклатура GMDN, на основе которой разработана национальная НК МИ по видам и классам в зависимости от потенциального риска их применения [1,2,3]. Данная

НК МИ используется при осуществлении государственных функций, касающихся регистрации МИ, контроля производства, обращения МИ на территории РФ, идентификации МИ при включении в стандарты и порядка оказания медицинской помощи, а также для закупки МИ при планировании оснащения медицинских организаций [1].

Выводы

Проведённый анализ НК МИ позволил выявить, что:

1. Большинство стран из шести регионов ВОЗ (Африканского, Южной и Северной Америки, Восточного Средиземноморья, Европейского, Юго-Восточной Азии и Западного Тихоокеанского) используют мировые НК МИ, такие как UMDNS (12% опрошенных стран-респондентов, участвовавших в опросе ВОЗ), GMDN (10%) и национальные НК (26%).

2. Наличие или отсутствие НК МИ зависят от географического местоположения страны и уровня дохода на душу населения в год. Лишь 19% стран, принявших участие в опросе ВОЗ, используют имеющиеся НК МИ для закупки МИ и в целях регулирования их обращения.

3. В России, входящей в состав Европейского региона ВОЗ, имеется своя национальная НК МИ по видам и классам в зависимости от потенциального риска их применения, разработанная на основе мировой классификации GMDN для регулирования обращения и использования МИ на территории РФ.

Сведения об авторах статьи:

Ивакина Светлана Николаевна – к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ivakinasn@mail.ru.

Сафиуллин Тахир Нурсилович – аспирант кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: takhirsafiullin@gmail.com

Мухамедзянов Рустам Маратович – к.фарм.н., начальник отдела контроля обращения лекарственных средств и изделий медицинского назначения территориального органа Росздравнадзора по Республике Башкортостан. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Аксакова, 62. E-mail: mukhamedzyanov@reg3/roszdravnadzor.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Астапенко, Е.М. Номенклатурная классификация медицинских изделий по видам: структура, особенности, практическое применение / Е.М. Астапенко, В.С. Антонов, М.М. Суханова // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – № 3. – С. 23-25.
2. Новиков, С.В. Особенности национальной номенклатуры медицинских изделий // Менеджер здравоохранения. – 2014. – № 6. – С. 24-30.
3. Приказ Минздрава России от 06.06.2012 № 4н (ред. от 25.09.2014) «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий».
4. Фролов, С.В. Мировые проблемы при выборе медицинского изделия для учреждения здравоохранения / С.В. Фролов, М.С. Фролова // Менеджер здравоохранения. – 2013. – № 11. – С. 51 – 61.
5. Global atlas of medical devices. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/medical_devices/publications/global_atlas_meddev2017/en/ (дата обращения: 13.02.2018).
6. World Bank. «GNI per capita, Atlas method». World Bank Group, 2016 [Электронный ресурс]. URL: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.CD?locations=XM-XD-XT-XN-1W&start=2016&end=2016&view=bar> (дата обращения: 10.03.2018).

REFERENCES

1. Astapenko E.M., Antonov V.S., Sukhanova M.M. Nomenclature system for medical devices: structure, specifics, use. Vestnik Roszdravnadzor, 2015, No. 3, P. 23-25. (In Russ)
2. Novikov S.V. Special aspects of national nomenclature of medical devices. Manager of Health Care, 2014, No. 6, P. 24-30. (In Russ)
3. Prikaz Minzdrava Rossii ot 06.06.2012 № 4n (red. ot 25.09.2014) «Ob utverzhdenii nomenklaturnoj klassifikacii medicinskih izdelij» (The order of the MoH of Russia from 06.06.2012 № 4n) (25.09.2014) "On approval of the nomenclature classification of medical products). (In Russ)

4. Frolov S.V., Frolova M.S. World problems of the medical device choice for healthcare institutions. *Manager of Health Care*, 2013, No. 11, 49 p. (In Russ).
5. Global atlas of medical devices. Geneva: World Health Organization; 2017. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO URL: http://www.who.int/medical_devices/publications/global_atlas_meddev2017/en/ (available at: 13.02.2018).
6. World Bank. GNI per capita, Atlas method. World Bank Group, 2016. URL: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.CD?locations=XM-XD-XT-XN-1W&start=2016&end=2016&view=bar> (available at: 03/10/2018).

УДК 615.1:378.046.4

© Коллектив авторов, 2018

Г.Х. Гарифуллина, Н.Н. Муслимова, Я.В. Грибова, Г.И. Хусаинова
**ОСОБЕННОСТИ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО
 И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ ДЛЯ ПРОВИЗОРОВ-
 ОРГАНИЗАТОРОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ**
*ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
 Минздрава РФ, г. Казань*

Настоящая статья посвящена актуальным и современным вопросам формирования гибкой системы дополнительного профессионального образования – непрерывного медицинского и фармацевтического образования. Особое внимание уделяется методам обучения, в частности симуляционным, которые в Институте Фармации КазГМУ с успехом реализуются на базе центра «Учебная аптека КГМУ».

Концептуальной основой современного образования как базового, так и последиplomного является компетентностный подход, а результатом обучения – владение компетенциями. Компетентностный подход предполагает отход от привычного восприятия информации и поиск оптимального применения накопленных знаний в практической деятельности. Такой подход интегрирует проблемный, имитационно-игровой, культурологический и другие методы.

Коллективом авторов проведено социологическое исследование путем анкетирования провизоров, обучающихся в данной системе. В результате сформирован социологический портрет провизора – слушателя сертификационных циклов повышения квалификации. По результатам исследования установлено, что провизоры-практики проявляют большой интерес к симуляционным методам обучения. Слушатели-мужчины выразили больший интерес к дискуссионным, программным и компьютерным методам обучения. Женщины-слушательницы больший интерес предъявляют к объяснению, беседам и лекциям.

Ключевые слова: непрерывное образование, провизоры, симуляционное обучение, фармацевтическое образование, учебная аптека.

G.Kh. Garifullina, N.N. Muslimova, Ya.V. Gribova, G.I. Khusainova
**FEATURES OF CONTINUING MEDICAL AND PHARMACEUTICAL EDUCATION
 FOR PHARMACISTS-ORGANIZERS USING SIMULATION TRAINING**

This article is devoted to relevant and up-to-date issues of development of a flexible system of continuing professional education - continuing medical and pharmaceutical education. Special attention is paid to teaching methods, in particular, simulation training, which is successfully implemented in the Institute of Pharmacy of Kazan State Medical University based on the center "Training pharmacy of KSMU".

Conceptual framework of modern education, both basic and postgraduate, is a competence approach and result of education is possession of competencies. Competence approach is a departure from the usual information perception and search for the optimum use of existing knowledge in practice. This approach integrates the problematic, imitation-gaming, cultural and other methods.

Authors carried out a sociological study by questioning pharmacists trained in this system. As a result we formed a sociological portrait of pharmacist-listener of certification training cycles. It has been stated that pharmacists-practitioners show big interest to simulation training methods. Male trainees expressed greater interest in debating, software and computer teaching methods. Female trainees showed more interest to explanation, conversations and lectures.

Key words: continuing education, pharmacists, simulation training, pharmaceutical education, training pharmacy.

Профессиональная деятельность специалиста фармацевтической отрасли характеризуется повышенным уровнем ответственности перед пациентом и обществом в целом. В связи с этим от представителей профессии требуется постоянное совершенствование своих профессиональных знаний и навыков. При этом изменения в социальной и экономической сферах общества, требования, предъявляемые к специалистам как работодателем, так и потребителем фармацевтических услуг, диктуют необходимость создания гибкой системы дополнительного профессионального образования, основанной на принципе непрерывности повышения квалификации и привлечения к обуче-

нию ведущих специалистов отрасли [6], а также использования симуляционного обучения и дистанционных образовательных технологий.

Цель исследования – выявить предпочтительные методы обучения провизоров – слушателей циклов повышения квалификации.

Материал и методы

Нами было проведено социологическое исследование с помощью анкетирования провизоров, слушателей циклов, по ряду вопросов (охват 300 респондентов). Из них женщин было 264 человека (88%), мужчин – 36 человек (12%). По возрастному составу респонденты распределились следующим образом: до 30 лет – 15%, до 40 лет – 41 %, до 50 лет – 28%, старше 50 лет –

16%. По стажу работы: до 5 лет – 9%, до 10 лет – 15%, до 20 лет – 39%, до 30 лет – 26 %, старше 30 лет – 11%. По ряду вопросов данные были нами проанализированы ранее [4].

Для статистического анализа результатов исследования были использованы методы факторного анализа и хи-квадрата.

Результаты и обсуждение

Внедрение системы непрерывного медицинского и фармацевтического образования обеспечивает возможность совершенствования провизорами профессиональных знаний и навыков в течение всей жизни, то есть постоянного повышения ими своего профессионального уровня и квалификации [1]. Непрерывное фармацевтическое образование осуществляется через: освоение образовательных программ; обучение в рамках деятельности профессиональных некоммерческих организаций и индивидуальную познавательную деятельность. Таким образом, непрерывное фармацевтическое образование призвано выполнять профессиональную, личностную и социальную функции. Профессиональная функция обеспечивает формирование у провизора необходимых профессиональных компетенций и как следствие повышение качества оказываемой им фармацевтической помощи. Личностная функция обеспечивает удовлетворение индивидуальных познавательных потребностей провизора в профессиональной сфере, предоставляет возможность получения новых компетенций, повышения квалификации, профессионального и карьерного роста. В процессе взаимодействия фармацевтического работника с потребителем реализуется социальная функция, которая обеспечивает адаптацию провизора к повышенному уровню ответственности перед обществом [5].

Институт Фармации Казанского ГМУ предоставляет возможность провизорам осваивать 36- и 18-часовые образовательные программы в рамках непрерывного фармацевтического образования. Образовательные программы, предлагаемые Институтом Фармации, предусматривают очно-заочное обучение с чтением лекций, стажировкой, симуляционным курсом в учебной аптеке, а также дистанционным обучением с использованием материалов, размещенных на образовательном портале Казанского ГМУ.

Использование в учебном процессе дистанционного обучения дает возможность расширения доступа провизоров к качественным образовательным услугам, а также, что тоже немаловажно, увеличения контингента обучаемых за счет предоставления возможно-

сти освоения образовательных программ в максимально удобной форме – непосредственно по месту пребывания слушателя[2].

Симуляционное обучение осуществляется на базе центра «Учебная аптека КГМУ». Симуляционный центр оснащен современным аптечным оборудованием, а также необходимым программным обеспечением. Торговый зал разделен на отделы безрецептурного отпуска с открытой формой выкладки и отдел рецептурного отпуска. Оба отдела имеют современное оборудование, позволяющее обучающимся в полной мере освоить и продемонстрировать современные навыки по отпуску товаров аптечного ассортимента. Отдел приемки разделен на зоны документального оформления, карантинную зону и зону непосредственного приема товара. Производственный блок учебной аптеки составляет 125 кв. м и представлен современными рабочими местами по изготовлению лекарственных форм и их контролю качества (ассистентская, аналитическая, моечно-стерилизационная, дистилляционная, дезинфекционная, стерилизационная, контрольно-маркировочная). В аптеке имеются две брифинговые зоны для теоретического разбора материала и обсуждения практических навыков. Так, например, с использованием симуляционного обучения реализуются программы циклов дополнительной профессиональной подготовки и повышения квалификации по специальности «Управление и экономика фармации»: «Фармацевтический менеджмент, антикризисное, антистрессовое управление в бесконфликтном поле», «Фармацевтический маркетинг и фармацевтическая информация», «Государственное регулирование и правовое обеспечение фармацевтической деятельности», «Экономика фармации, контроллинг и финансовый менеджмент», «Основы медицинского и фармацевтического товароведения». В рамках этих программ обучаемые отрабатывают навыки управления аптечным коллективом и общения с посетителями путем деловых игр и решения ситуационных задач; оформления торгового зала и витрин аптеки по правилам мерчандайзинга с соответствующим информационным сопровождением; изучают нормативную документацию, работают с учетной и отчетной документацией в кабинете заведующего аптекой; анализируют финансово-хозяйственную деятельность и осуществляют бизнес-планирование; изучают правила хранения товаров медицинского назначения.

Стажировка обучающихся осуществляется на базе государственного унитарного предприятия «Таттехмедфарм». Данная фармацевтическая организация единственная в

республике Татарстан, обеспечивающая население полным спектром фармацевтических услуг, что дает возможность обучающимся осваивать и совершенствовать различные виды профессиональных навыков. В состав предприятия входят: управление (офис), аптечный склад, аптечная сеть (240 аптек, в т.ч. 21 производственная) и информационно-справочная служба.

По интересующему нас вопросу, а именно по отношению к симуляционному обучению мы составили следующий портрет провизора, предпочитающего данный вид обучения. Среди женщин это – специалисты в возрасте от 40 лет со стажем работы от 10 до

20 лет, работающие в государственных аптеках, в основном заведующие аптеками. Среди мужчин же картина несколько иная: это специалисты в возрасте от 40 до 50 лет со стажем работы от 20 до 30 лет, работающие в частных аптечных организациях преимущественно заведующими аптеками. Как было показано нами в предыдущих исследованиях, провизоры-мужчины в большинстве своем работают на руководящих должностях [3].

По предпочтению методов обучения сложилась следующая картина, представленная в таблице. На рисунке продемонстрировано отношение специалистов-провизоров к методам обучения по гендерному признаку.

Таблица

Предпочтительные методы обучения, %										
Показатель	Объяснения	Симуляционный	Дискуссионный	Беседы	Инверсии	Лекции	Игровые	Программные	Компьютерные	Эмпатии
Женщины										
Возраст, лет										
До 30	2,27	5,69	1,51	4,93	-	3,41	0,76	1,89	0,76	-
До 40	14,02	33,72	11,37	15,53	1,51	8,72	10,98	4,55	8,72	3,03
До 50	10,98	31,06	15,53	16,29	2,27	10,98	8,33	3,79	5,69	2,65
Старше 50	3,79	13,26	4,55	7,2	-	3,41	4,55	1,14	1,51	1,51
Стаж, лет										
До 5	2,65	3,03	1,14	3,03	-	2,27	0,38	1,14	0,76	-
До 10	4,92	14,02	3,41	6,82	-	2,65	3,79	1,89	3,41	0,38
До 20	14,02	36,75	17,43	18,56	1,89	11,75	10,98	5,3	8,33	4,17
До 30	7,58	23,49	9,09	11,37	1,89	7,96	7,2	3,03	3,79	1,89
Старше 30	1,89	6,43	1,89	4,17	-	1,89	2,27	-	0,38	0,76
Место работы										
Государственная аптека	11,75	30,69	12,5	17,81	1,14	10,23	7,58	1,89	5,69	2,65
Муниципальная аптека	0,38	1,51	-	1,14	-	0,76	-	0,38	-	-
Частная аптека	10,23	27,66	8,33	13,26	1,89	7,96	10,23	5,3	4,93	3,79
Другие аптечные учреждения	2,65	12,88	7,96	6,06	0,76	4,55	3,79	2,27	3,03	0,38
Иное	6,06	10,98	4,17	5,69	-	3,03	3,03	1,51	3,03	0,38
Должность										
Заведующая	8,72	29,55	11,74	12,5	2,27	9,85	10,23	4,93	7,2	4,17
Зам. заведующего	9,47	20,84	7,2	13,26	1,51	7,58	8,34	1,51	4,55	2,65
Зав. отделом	3,41	13,26	3,03	6,44	-	4,17	2,27	1,89	1,89	-
Иное	9,47	20,08	10,98	11,75	-	4,93	3,79	3,03	3,03	0,38
Мужчины										
Возраст, лет										
До 30	2,78	-	-	2,78	-	-	-	-	2,78	-
До 40	-	30,56	8,33	16,67	-	5,56	13,89	11,11	5,56	-
До 50	8,33	36,11	19,44	16,67	5,56	16,67	8,33	13,89	5,56	8,33
Старше 50	2,78	19,44	13,89	5,56	-	2,78	5,56	2,78	8,33	2,78
Стаж, лет										
До 5	2,78	-	-	2,78	-	-	-	-	-	-
До 10	-	2,78	2,78	2,78	-	2,78	5,56	2,78	-	-
До 20	2,78	36,11	13,89	19,44	-	5,56	11,11	11,11	5,56	-
До 30	8,33	41,67	22,22	16,67	5,56	13,89	11,11	13,89	11,11	11,11
Более 30	-	5,56	2,78	-	-	2,78	-	-	2,78	-
Место работы										
Государственная аптека	2,78	36,11	13,89	16,67	2,78	8,33	13,89	5,56	5,56	5,56
Частная аптека	8,33	41,67	19,44	19,44	2,78	13,89	8,33	19,44	8,33	5,56
Другие аптечные учреждения	2,78	8,33	8,33	5,56	-	2,78	5,56	2,78	8,33	-
Должность										
Заведующий	8,33	58,33	25	22,22	5,56	13,89	11,11	13,89	11,11	11,11
Зам. заведующего	-	22,22	13,89	11,11	-	8,33	11,11	13,89	8,33	-
Зав. отделом	-	2,78	-	2,78	-	-	2,78	-	-	-
Иное	5,56	2,78	2,78	5,56	-	2,78	2,78	-	2,78	-

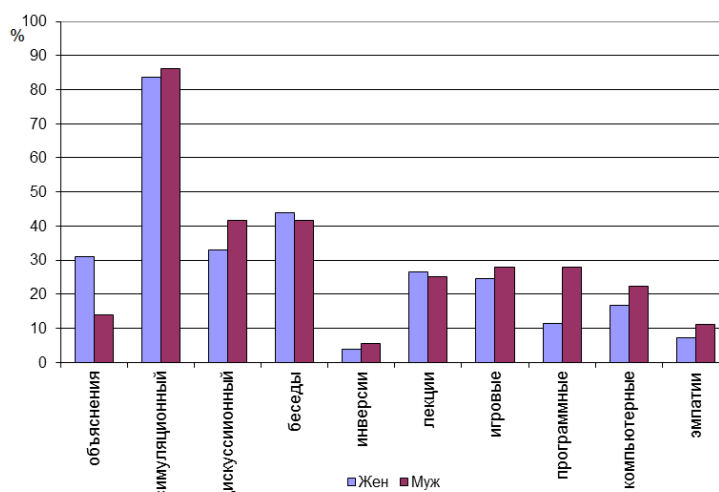


Рис. Предпочтительные методы обучения специалистов-провизоров по гендерному признаку

Заключение

В настоящее время коллективом преподавателей ведется активная работа по расширению перечня образовательных программ с учетом индивидуальных потребностей прови-

зоров, занимаемой ими должности и имеющейся специальности. Особое внимание уделяется информатизации образовательного процесса, связанной с широким использованием информационных технологий.

Сведения об авторах статьи:

Гарифуллина Гюзель Хисамовна – к.фарм.наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО КазГМУ Минздрава России. Адрес: 420103, г. Казань, ул. Амирхана, 16. E-mail: 2367492@mail.ru.

Муслимова Наталья Николаевна – к.пед.наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО КазГМУ Минздрава России. Адрес: 420103, г. Казань, ул. Амирхана, 16. E-mail: 2367492@mail.ru.

Грибова Янина Владимировна – к.фарм.наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО КазГМУ Минздрава России. Адрес: 420103, г. Казань, ул. Амирхана, 16. E-mail: 2367492@mail.ru.

Хусайнова Галина Ильдусовна – к.фарм.наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО КазГМУ Минздрава России. Адрес: 420103, г. Казань, ул. Амирхана, 16. E-mail: 2367492@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муслимова, Н.Н. О непрерывном образовании. Актуальные проблемы фармацевтической деятельности / Н.Н. Муслимова. – Казань: «МедДоК», 2017. – С.116-128.
2. Муслимова, Н.Н. Профессиональная модель педагога системы последиplomного образования провизоров (монография)/Н.Н. Муслимова. – Казань: изд-во «Отечество», 2013. – 206 с.
3. Муслимова, Н.Н. Мужчины в фармации – особенности работы Актуальные проблемы фармацевтической деятельности/Н.Н. Муслимова, Г.Х. Гарифуллина. – Казань: «МедДоК», 2017. – Вып. 9. – С.17-22.
4. Платонова, А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А.Е. Платонова. – М.: Издательство РАМН, 2012. – 52 с.
5. Приказ МЗ РФ от 21 ноября 2017 г. No 926 «Об утверждении концепции развития непрерывного медицинского и фармацевтического образования в Российской Федерации на период до 2021 года.
6. Чорная, А.Д. Непрерывное образование как основоположное условие развития современного общества /А.Д. Чорная // Проблемы и перспективы развития образования: материалы III Междунар. науч. конф. (г. Пермь, январь 2013 г.). – Пермь: Меркурий, 2013. – С. 36-38.

REFERENCES

1. Muslimova N.N. O nepreryvnom obrazovanii. Aktual'nye problemy farmatsevticheskoy deyatel'nosti (Continuing education. Actual problems of pharmaceutical activities). Kazan: publishing house "Maddock", 2017, p. 116-128.
2. Muslimova N.N. Professional'naya model' pedagoga sistemy poslediplomnogo obrazovaniya provizorov (Professional model of a teacher in the postgraduate system pharmacists). Kazan, Fatherland publishing house, 2013, 206 p.
3. Muslimova N.N., Garifullina G. H. Muzhchiny v farmatsii – osobennosti raboty Aktual'nye problemy farmatsevticheskoy deyatel'nosti (Men in pharmacy – working peculiarities. Actual problems of pharmaceutical activities). Kazan: publishing house "Maddock", 2017, p. 17-22.
4. Platonova A.E. Statisticheskij analiz v meditsine i biologii: zadachi, terminologiya, logika, komp'yuternye metody (Statistical analysis in medicine and biology: challenges, terminology, logic, computer methods). Moscow, Publishing house of Russian Academy of medical Sciences, 2012, 52 p.
5. Prikaz MZ RF ot 21 noyabrya 2017 g. No 926 «Ob utverzhdenii kontseptsii razvitiya nepreryvnogo meditsinskogo i farmatsevticheskogo obrazovaniya v Rossijskoj Federatsii na period do 2021 goda. (Order of the Ministry of health of the Russian Federation of November 21, 2017 No. 926 " On approval of the concept of continuous medical and pharmaceutical education in the Russian Federation for the period up to 2021).
6. Chornaya A.D. Nepreryvnoe obrazovanie kak osnovopolozhnoe uslovie razvitiya sovremennogo obshhestva (Continuing education as a fundamental condition for the development of modern society). Problemy i perspektivy razvitiya obrazovaniya: materialy III Mezhdunar. nauch. konf. (Perm, January 2013), Perm: Mercury, 2013, P. 36-38.

Э.Б. Мурзабаева, А.З. Зурдинов, Т.С. Сабирова
**АНАЛИЗ РЫНКА ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
 В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек

Пробиотики в настоящий момент имеют широкое применение в медицинской практике и являются предметом всесторонних научных исследований. Материалы исследования: данные Департамента лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (КР) о регистрации препаратов-пробиотиков и прейскуранты оптовых фармацевтических компаний. Был проведен контент-анализ распределения данной группы препаратов по странам-производителям, группам анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ), и сегментирование по основным лекарственным формам и ценовым характеристикам.

В результате анализа фармацевтического рынка пробиотических препаратов в Кыргызской Республике установлено, что на отечественном рынке присутствуют 17 торговых наименований пробиотиков. Наибольшую часть ассортимента составляют препараты из группы «А07FA01 – антидиарейные микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту», представленные 7 торговыми наименованиями (41,17%). В структуре поставок преобладают препараты-пробиотики из стран дальнего зарубежья (58,82%), лидирующей страной-производителем является Словения. Наиболее экономически доступные пробиотики представлены твердыми лекарственными формами, они же имеют больший удельный вес среди остальных лекарственных форм и находятся в ценовом сегменте от 80 до 250 сомов (1,5-3,62 \$).

Ключевые слова: пробиотики, Кыргызская Республика, анализ фармацевтического рынка.

E.B. Murzabaeva, A.Z. Zurdinov, T.S. Sabirova
**THE ANALYSIS OF MARKET OF PROBIOTICS BASED PREPARATIONS
 IN THE KYRGYZ REPUBLIC**

Currently, probiotics are widely used in medical practice and they are the subject for comprehensive scientific research. Materials of the study: the data of the Department of Drug Supply and Medical Equipment under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic on registration of probiotic preparations and price lists of wholesale pharmaceutical companies. A content analysis was conducted on the distribution of this group of drugs according to the classification of ATC, by producing countries; segmentation by basic dosage forms and price characteristics.

As a result of the analysis of the pharmaceutical market of probiotics in the Kyrgyz Republic, it has been established that there are 17 trade names for probiotics on the local market. The largest part of the assortment consists of preparations from the group "A07FA01 - antidiarrheal microorganisms producing lactic acid", represented by 7 trade names (41.17%). Probiotic preparations from foreign countries (58.82%) prevail in the supply structure, Slovenia being the leading producer country. The most economically available probiotics are solid dosage forms, they also have a greater specific gravity among the remaining dosage forms, and they are remain in the price segment from 80 to 250 som (\$ 1.5-3.62).

Key words: probiotics, Kyrgyz Republic, analysis of the pharmaceutical market.

Пробиотики в настоящее время являются предметом активных и всесторонних научных изысканий, поскольку, согласно современным представлениям, данная группа препаратов эффективно восстанавливает баланс и нормальные показатели микробиоценоза кишечника, что в свою очередь ведет к нормализации защитной, трофической, энергетической и других её функций. Кроме того, пробиотики могут подавлять воспаление, а также восстанавливать нормальную локальную иммунную функцию кишечника, что является потенциальной стратегией для профилактики антибиотико-ассоциированной и *Clostridium difficile*-ассоциированной диарей у лиц с заболеваниями, в базовой терапии которых используются антибактериальные химиотерапевтические препараты с характерными для них побочными реакциями в виде нарушения баланса нормальной микробиоты кишечника. Об этом свидетельствуют результаты ряда РКИ и мета-анализов [1-12].

Все вышеперечисленное обосновывает актуальность проведения маркетинговых исследований фармацевтического рынка про-

биотиков в Кыргызской Республике с анализом ассортимента фармакологических препаратов на основе пробиотических бактерий, а также их доступности и некоторых других характеристик.

Цель исследования – провести анализ фармацевтического рынка пробиотиков в Кыргызской Республике для разработки перспективных стратегий на основе будущих исследований.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные из официального сайта Департамента лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики о регистрации фармацевтической продукции, а также прейскуранты оптовых фармацевтических фирм.

Был проведен контент-анализ по распределению данной группы препаратов по группам анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ), странам-производителям; сегментирование по основным лекарственным формам и ценовым характеристикам. Данные обрабатывались общепринятыми статистиче-

скими методами с использованием программы Microsoft Office Excel 2013.

Результаты исследования

Характеристика препаратов из группы пробиотиков по АТХ-классификации по количеству торговых наименований в каждой подгруппе (табл. 1).

Согласно данным табл. 1, наибольшую часть ассортимента препаратов, внесенных в официальный перечень лекарственных препаратов, разрешенных к медицинскому применению в Кыргызской Республике, составляют

препараты из группы «А07FA01 – антидиарейные микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту», представленные 7 торговыми наименованиями пробиотиков, что составляет 41,17%, и препараты групп «А07FA – антидиарейные микроорганизмы» и «А07FA51 – антидиарейные микроорганизмы; комбинация микроорганизмов, продуцирующих молочную кислоту, с другими препаратами», представленные по 3-м торговым наименованиям пробиотиков в каждой группе, что составляет по 6,38% соответственно.

Таблица 1

Распределение пробиотиков по классификации АТХ		
Код АТХ	Фармакотерапевтическая группа	Лекарственные препараты
А07FA01	Антидиарейные микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту	Линекс форте
		Линекс
		Лакто-С
		Лацидофил-WM
		Лактамед kids
		Лактобактерин
		Лактобактерин сухой
А07FA51	Антидиарейные микроорганизмы; комбинация микроорганизмов, продуцирующих молочную кислоту, с другими препаратами	Энтернорм
		Лактамед
		Лактамед (in bulk)
А07FA02	Антидиарейные микроорганизмы; сахаромицеты <i>Bouardii</i>	Йоги
А07FA	Антидиарейные микроорганизмы	Линекс Малыш
		Бифидумбактерин
		Энтерожермина

При анализе рынка пробиотиков в КР по признаку стран-производителей установлено, что в структуре поставок по признаку страны – производителя преобладают лекарственные средства из стран дальнего зарубежья – 58,82%, препараты, произведенные в странах ближнего зарубежья, составляют 29,41% и 11,76% представлены пробиотиками отечественного производства (табл. 2).

Таблица 2
Структура поставок пробиотиков по странам – производителям

Страна-производитель	Количество ЛС	
	всего	доля, %
Дальнее зарубежье:	10	58,82
Словения	5	29,41
Германия	1	5,88
Канада	1	5,88
Индия	1	5,88
Болгария	1	5,88
Италия	1	5,88
Ближнее зарубежье:	5	29,41
Россия	3	17,64
Грузия	2	11,76
Кыргызская Республика	2	11,76

Анализ ассортимента пробиотиков по странам-производителям показал, что всего в Департаменте лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики официально зарегистрированы препараты, произведенные в 8-ми странах. Из них по количеству поставок лекарственных препаратов

из группы пробиотиков первое место занимает Словения – 29,41% (5 ЛП), второе Россия – 17,64% (3 ЛП) и третье место Грузия – 11,76% (2 ЛП), а также Германия, Канада, Индия, Болгария и Италия – по 5,88% (по 1 ЛП).

Сегментирование фармрынка пробиотиков в КР по лекарственным формам представлено в табл. 3. Установлено, что 52,94% зарегистрированных торговых наименований пробиотиков представлены в форме капсул, лиофилизаты составляют 17,64%, порошки – 11,76%, суппозитории, суспензии и саше – по 5,88%.

Таблица 3
Структура рынка пробиотиков по лекарственным формам

Лекарственные формы	Количество	%
Твердые		
Капсулы	9	52,94
Лиофилизаты	3	17,64
Порошки	2	11,76
Саше	1	5,88
Итого...	15	88,22
Мягкие		
Суппозитории	1	5,88
Итого...	1	5,88
Жидкие		
Суспензии	1	5,88
Итого...	1	5,88
Всего...	17	100

Как видно из представленных данных, среди лекарственных форм пробиотиков на фармацевтическом рынке КР преобладают твердые лекарственные формы.

В табл. 4 представлена ценовая сегментация фармацевтического рынка пробиотиков в КР. При ценовой сегментации пробиотиков использовали среднюю оптовую цену 1 условной упаковки пробиотика. За 1 условную упаковку принимали 10 единиц лекарственной формы.

Таблица 4
Ценовая сегментация пробиотиков по торговым наименованиям

Наименование ЛП	Оптовая цена на 10 ед. лекформы (сом)
Линекс форте (капсулы)	128
Линекс (капсулы)	142
Энтенорм (капсулы)	174
Лактамед (капсулы)	86
Лакто-G (капсулы)	204
Лацидофил (капсулы)	186
Йомоги (капсулы)	296
Бифидумбактерин (лиофилизат)	84
Лактобактерин (лиофилизат)	91
Линекс Малыш (саше)	216
Лактамед Кидс (саше)	212
Лактобактерин (суппозитории)	100
Энтерожермина (порошок во флаконе)	416

Исходя из представленных в табл. 4 данных можно сделать вывод, что в сегмент пробиотиков со стоимостью до 200 сом (3\$) за условную упаковку вошли 8 препаратов, 6 из них были представлены твердыми лекарственными формами. В сегмент препаратов с ценой от 200 до 500 сом (3–7\$) за условную упаковку вошло 5 торговых наименований. В этом сегменте были представлены твердые, мягкие и жидкие лекарственные формы.

Выводы

1. На фармацевтическом рынке КР присутствуют 17 торговых наименований пробиотиков, наибольшую часть их ассортимента составляют препараты из группы «А07FA01 – антидиарейные микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту», представленные 7 торговыми наименованиями пробиотиков (41,17%), и препараты группы «А07FA – антидиарейные микроорганизмы» и «А07FA51 – антидиарейные микроорганизмы; комбинация микроорганизмов, продуцирующих молочную кислоту, с другими препаратами», представленные по 3-м торговым наименованиям пробиотиков в каждой группе, что составляет по 6,38% соответственно.

2. В структуре поставок пробиотиков лидирующую позицию занимает Словения – 29,41% (5 ЛП).

3. Наибольший удельный вес среди пробиотиков на фармацевтическом рынке КР имеют твердые лекарственные формы (88,2%).

4. Наиболее экономически доступные пробиотики на фармацевтическом рынке Кыргызской Республики представлены твердыми лекарственными формами, находящимися в ценовом сегменте от 80 до 250 сом (1,5-3,62 \$).

Сведения об авторах статьи:

Мурзабаева Эльвира Болотбековна – ассистент кафедры базисной и клинической фармакологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. Адрес: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92. E-mail: elusya_kg@mail.ru.

Зурдинов Аширалы Зурдинович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой базисной и клинической фармакологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. Адрес: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92.

Сабирова Тамара Семеновна – к.м.н., доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. Адрес: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92. E-mail: sabirova_ts@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Формирование микрофлоры кишечника ребенка в онтогенезе и профилактика развития дисбиозов с помощью авторских пробиотиков группы «ЛВ-КОМПЛЕКС» / А.Г. Точилина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 337-338.
2. Доклиническая оценка иммуностропного действия разработанного экспериментального образца пробиотического препарата бацилакт в составе трансдермальных терапевтических систем / Н.А. Забокрицкий [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8 (17), № 3. – С. 680-684.
3. Краткий обзор современного состояния рынка фармакологических препаратов (отечественных и импортных) на основе пробиотических бактерий / Н.А. Забокрицкий // Журнал научных статей «Здоровье и образование в 21 веке». – 2015. – Т. 8 (17), № 4. – С. 3 – 15.
4. Клинические рекомендации по применению пробиотиков в педиатрической практике / В.Г. Майданник. – Киев, 2013. – 30 с.
5. Мировые тенденции к расширению сферы использования пробиотиков: актуальность применения средств на основе *Bacillus subtilis* / Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова // Гастроэнтерология. – 2012. – № 1. – Прил. – С. 75-79.
6. Microbiology: Categorize probiotics to speed research / G. Reid // Nature. 2012; 485:446.
7. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy / Szajewska H. [et al.] // Pediatric Gastroenterol Nutr. – 2006, № 42. – P. 454-475.
8. Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, putative mechanisms, and evidence of clinical efficacy / M. Camilleri // J Clin Gastroenterol. – 2014, № 40. – P. 264-269.
9. Safety of probiotics and synbiotics in children under 18 years of age / Van den M. Nieuwboer, R.J. Brummer, F. Guarner // Benef Microbes. – 2015, № 6. – P. 615-30.
10. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis / S. Hempel [et al.] JAMA. – 2012, № 307. – P. 1959-1969.
11. Probiotics are associated with a decreased risk of antibiotic-associated diarrhoea / F. Cremonini, E.J. Vidlock // Evid Based Med. – 2013, № 18. – P. 71-72.
12. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. / Goldenberg J. Z. [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD006095. Doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.

REFERENCES

1. Tochilina A.G. et al. The species diversity human colon symbiotic microbiota analysis and dysbiosis prevent with group "Ib-complex" probiotics. Modern problems of science and education. 2016, № 5, p. 337-338.
2. Zabokritskiy N.A. et al. Preclinical evaluation of immunotropic action developed experimental sample of probiotic drug ballack as part transdermal therapeutic systems Russian journal of immunology. 2014, vol. 8 (17), № 3, p. 680-684.
3. Zabokritskiy N.A. A brief overview of the current state of the market of pharmacological products (domestic and imported) on the basis of probiotic bacteria. The Journal of scientific articles "Health and Education millennium". 2015, vol. 8 (17), № 4, p. 3 – 15.
4. Majdannik V.G. Klinicheskie rekomendatsii po primeneniyu probiotikov v pediatricheskoj praktike (Clinical guidelines for the use of probiotics in pediatric practice). Kiev, 2013, 30 p.
5. Uspenskij YU.P., Baryshnikova N.V. Mirovye tendentsii k rasshireniyu sfery ispol'zovaniya probiotikov: aktual'nost' primeneniya sredstv na osnove Bacillus subtilis (Global trends in the expansion of the use of probiotics: the relevance of the use of products based on Bacillus subtilis). Gastroenterologiya, 2012, № 1, p. 75-79.
6. Reid G. Microbiology: Categorize probiotics to speed research. Nature. 2012; 485:446.
7. Szajewska H. et al. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. Pediatric Gastroenterol Nutr. 2006, № 42, p. 454-475.
8. Camilleri M. Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, putative mechanisms, and evidence of clinical efficacy. J Clin Gastroenterol. 2014, № 40, p. 264-269.
9. Nieuwboer Van den M., Brummer R.J., Guarner F. Safety of probiotics and synbiotics in children under 18 years of age. Benef Microbes. 2015, № 6, p. 615-30.
10. Hempel S. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2012, № 307, p. 1959-1969.
11. Cremonini F., Vidlock E.J. Probiotics are associated with a decreased risk of antibiotic-associated diarrhea. Evid Based Med. 2013, № 18, p. 71-72.
12. Goldenberg J. Z. et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD006095. Doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.

УДК 615.1

© И.У. Токтоналиев, 2018

И.У. Токтоналиев

ФИТОПРЕПАРАТЫ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ КЫРГЫЗСТАНА: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек

В статье представлены результаты анализа фармацевтического рынка фитопрепаратов в Кыргызской Республике (КР). Материалами для исследования были текущие данные Департамента лекарственного обеспечения и медицинской техники, а также Государственного реестра лекарственных средств (ЛС) и изделий медицинского назначения за 2010-2018 гг. Проведены классификационный, статистический, сравнительный и экономический анализы рынка фитопрепаратов. Проанализированы ассортимент и динамика регистрации фитопрепаратов отечественного и зарубежного производства по их формам выпуска и видам лечебного действия. Также нами был определен объем фитосредств, поступивших на рынок КР, в натуральных величинах за каждый год в период 2010-2017 гг.

Кроме этого, мы проанализировали зависимость темпа роста от цены препаратов растительного происхождения за 7 лет и провели ориентировочное маркетинговое прогнозирование развития фармацевтического рынка фитопрепаратов на 2017-2022 годы. По итогам нашего прогноза рост поступления на рынок КР препаратов растительного происхождения сохранится и к 2022 году может достигнуть порядка 295 млн. сомов.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, препараты растительного происхождения, государственная регистрация.

I.U. Toktonaliev

PHYTOPREPARATES ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF KYRGYZSTAN: STATUS AND PROSPECTS

This article presents the results of the analysis of the pharmaceutical market of phytopreparations in the Kyrgyz Republic. Materials for our studies were the current data of the Department of Medicine Supply and Medical Equipment, as well as the State Register of Medicines and medical products for 2010-2018. Classification, statistical, comparative and economic analysis of phytopreparations market was carried out. We analyzed the assortment and dynamics of registration of phytopreparations of domestic and foreign production, classifying them according to the forms of release and the types of therapeutic action. We also determined the amount of phytomedicines delivered to the Kyrgyz market in physical terms for each year in the period from 2010-2017.

In addition, we analyzed the dependence of the rate of growth on the price of herbal preparations for 7 years and an indicative marketing forecast for the development of the phytopreparations pharmaceutical market for 2017-2022. Based on the results of our forecast, the growth in the supply of plant-derived products to the CR market will continue, and by the year 2022, it may reach about 295 million som.

Key words: pharmaceutical market, herbal preparations, state registration.

По отчетным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 80% населения земли в рамках системы первичной медико-санитарной помощи пользуются главным образом средствами природного происхождения, что подчеркивает значимость этой

группы лекарственных средств. Основную долю всех лекарственных средств (ЛС) для самолечения составляют растительные и другие природные средства, имеющие длительную историю безопасного применения в традиционной и современной медицине [1]. Фи-

топрепараты являются неотъемлемой частью медицинской практики. Во многих странах мира отмечается неуклонный рост потребления фитопрепаратов. Так, если в 1997 г. фитопрепараты применяли около 14 % населения США, то в 2005 г. уже 55% [2,3]. В настоящее время фармацевтический рынок фитопрепаратов и их ассортимент непрерывно расширяются, что определяет необходимость исследований в данной области, являющихся актуальными и перспективными.

Цель исследования – проанализировать состояние отечественного фармацевтического рынка препаратов растительного происхождения и составить прогноз потребности в них в системе здравоохранения и среди населения КР.

Материал и методы

Материалами для наших исследований были текущие данные Департамента лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве здравоохранения КР, которые отражают сведения о препаратах растительного происхождения, прошедших процедуру сертификации и ввезенных на территорию КР из зарубежных стран или произведенных отечественными производителями. Также использовались данные Государственного реестра лекарственных средств и изделий медицинского назначения за период с 2010 по 2018 гг., который содержит перечень препаратов, прошедших государственную регистрацию в КР.

Проведены классификационный, статистический, сравнительный и экономический анализы рынка препаратов растительного происхождения.

Ориентировочное маркетинговое прогнозирование развития фармацевтического рынка фитопрепаратов на 2017-2022 гг. на основе оценки тенденции проведено с помощью математической статистической программы с использованием квадратичной регрессии.

Результаты и обсуждение

Основным источником информации об официальных лекарственных средствах на внутреннем фармацевтическом рынке страны служит Государственный реестр лекарственных средств, который содержит перечень препаратов, прошедших государственную регистрацию в КР. Как было установлено, к началу 2018г. в Кыргызстане зарегистрировано 6184 наименования лекарственных препаратов, среди которых более 11% составляли препараты растительного происхождения в виде сырья и готовых препаратов в различных

лекарственных формах от разных производителей. В реестре зарегистрированных препаратов 562 наименования составили лекарственные продукты отечественного производства, из которых 45,5% являются препаратами растительного происхождения. Это достаточно высокий показатель, косвенно свидетельствующий о востребованности фитопрепаратов для нужд охраны здоровья населения.

При изучении структуры ассортимента зарегистрированных фитопрепаратов за период с 2010 по 2017 гг. по видам лекарственных форм было установлено, что наибольшее количество препаратов представлено в форме сырья и сборов, доля которых составляет 57,8%. Несколько меньше занимают жидкие лекарственные формы (ЖЛФ) – 36,3% и незначительным были доли твердых лекарственных форм (ТЛФ) – 2,5% и мягких лекарственных форм (МЛФ) – 3,4%.

Как было нами установлено ЖЛФ представлены экстрактами, настойками, сиропами, растворами, каплями, а также маслами и соками. В группе ТЛФ традиционно преобладают таблетки. Помимо этого ТЛФ представлены в виде капсул и драже. В группе МЛФ номенклатура представлена в виде свечей и мазей, значительная часть которых отечественного производства.

Следует отметить, что среди отечественных лекарственных препаратов преобладают лекарственное растительное сырье (ЛРС), сборы, экстракты, настойки, а зарубежными производителями препараты растительного происхождения в основном поставляются в виде таблеток, капсул и мазей.

Изучение структуры ассортимента фитосредств по видам лечебного действия показало, что они относятся к разным фармакотерапевтическим группам. В ассортименте находящихся на фармацевтическом рынке фитопрепаратов большинство относились к средствам, влияющим на желудочно-кишечный тракт, – 21,3%. Следующие позиции занимают средства, влияющие на центральную нервную систему, – 15,9%, влияющие на экскретирующие органы – 16% и средства, влияющие на кожу и ее придатки – 15,1% (рис. 1).

Результаты нашего исследования показали, что объем фитосредств, поступивших на рынок КР в натуральных величинах в 2010 г. составил 2 млн. 139 тыс. 699 упаковок на сумму около 62,1 млн. сомов, в 2011 г. – 2 млн 241 тыс. 177 упаковок, в денежном выражении – 88,1 млн. сомов, в 2012 г. – 2 млн. 433 тыс. 975 упаковок, в денежном выражении – 90,0 млн. сомов. В 2015 г. объем фитосредств

по сравнению с предыдущим годом в натуральном выражении увеличился в 1,1 раза и составил 3 млн. 289 тыс. 260 упаковок, в денежном выражении – 126 млн. сомов, а в 2017 г. - более 3 млн. 600 тыс. упаковок, а в денежном выражении – 161 млн. сомов.



Рис. 1. Распределение ассортимента фитопрепаратов по видам лечебного действия, %

Следует отметить, что начиная с 2014 г. приказы Министерства здравоохранения КР № 121, 511 и 688 от 19.12.2012 г. «Перечень лекарственных средств, разрешенных к ввозу и применению в медицинской практике на территории КР» стали недействительными, и ввозиться могут только зарегистрированные лекарственные препараты.

При анализе зависимости темпа роста от цены упаковки препаратов растительного происхождения выяснилось, что максимальная средняя цена 1 упаковки фитопрепаратов 44,5 сома была зафиксирована в 2017 г., а минимальная средняя цена в 29 сомов – в 2010 г. При этом необходимо отметить, что при расчете средней цены одной упаковки фитопрепарата не учитывалась форма выпуска и страна – производитель.

Основными странами-поставщиками фитопрепаратов для фармацевтического рынка Кыргызстана являются Россия, Украина, Казахстан, местные производители, а также европейские страны.

Среди известных производителей группы лекарственных средств растительного происхождения присутствуют фирмы Bionorika (Германия), KRKA d.d., Novo mesto (Словения), Farmaprim SRL (Молдова), Pharma Wernigerode GmbH (Германия), ОАО «Нижфарм» (Россия), АО «Химфарм» (Казахстан), ООО ДКП «Фармацевтическая фабрика» (Украина), ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов» (Беларусь), ОАО «Синтез» (Россия), ООО «Опытный завод "ГНЦЛС"» (Украина), ОАО «Татхимфармпрепараты» (Россия) и др.

Важнейшим показателем при анализе фармацевтического рынка страны является оценка прогнозов его дальнейшего развития. Прогностические сведения предоставлены на рис. 2.

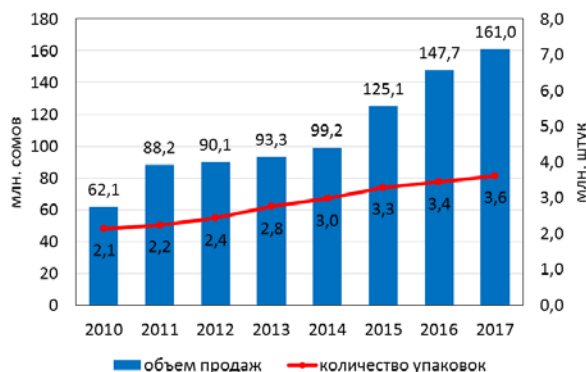


Рис. 2. Изменение уровня продаж препаратов растительного происхождения за 2010–2017 гг. с указанием количества проданных упаковок

Как видно, за последние 7 лет объем поступления препаратов растительного происхождения на рынок КР увеличился в 2,6 раза и в 2017 году составил 161,0 млн сомов, а количество проданных упаковок увеличилось в 1,7 раза и составило 3,6 млн. штук упаковок. Средний темп роста составил 14,1 млн. сомов, или 0,2 млн. штук упаковок.

Для прогнозирования объемов ввозимых препаратов растительного происхождения в КР до 2022 г. нами была использована модель квадратичной регрессии, так как она модель точнее описывает исследуемую зависимость, чем линейная. Модель квадратичной регрессии с одной объясняющей переменной X_1 (порядковый номер года) и зависимой переменной Y (объем продаж в млн. сомов) описывается следующим уравнением квадратичной регрессии:

$$\hat{Y}_i = b_0 + b_1 X_{1i} + b_2 X_{1i}^2,$$

где коэффициент b_0 является сдвигом; коэффициент b_1 оценивает линейный эффект; коэффициент b_2 — квадратичный эффект.

Значения трех коэффициентов регрессии (b_0 , b_1 и b_2) можно вычислить с помощью пакета анализа MS Excel, предварительно создав еще одну колонку со значениями X^2 (рис. 3).

В результате выполнения регрессионного анализа было получено следующее уравнение квадратичной регрессии:

$$Y = 1,128X^2 + 2,9518X + 66,291 \text{ при } R^2 = 0,9533$$

Для того чтобы продемонстрировать соответствие построенной модели исходным данным, построен график квадратичной зависимости с использованием линии тренда Полиномиальная, степень 2 (рис. 4).

Год	Стоимость, млн.сомов	X	X ²
2010	62.1	1	1
2011	88.2	2	4
2012	90.1	3	9
2013	93.3	4	16
2014	99.2	5	25
2015	125.1	6	36
2016	147.7	7	49
2017	161.0	8	64

Регрессионная статистика	
Множественный R	0.97635
R-квадрат	0.95326
Нормированный R-квадрат	0.934564
Стандартная ошибка	8.533191
Наблюдения	8

Дисперсионный анализ					
	df	SS	MS	F	Значимость F
Регрессия	2	7425.302024	3712.651012	50.98720606	0.000472308
Остаток	5	364.0767262	72.81534524		
Итого	7	7789.37875			

	Коэффи- циенты	Стандартная ошибка	t-статистика	P-Значение	Нижние 95%	Верхние 95%	Нижние 95.0%	Верхние 95.0%
Y-пересечение	66.29107	11.90503542	5.568322065	0.002571674	35.68820362	96.89393924	35.68820362	96.89393924
Переменная X 1	2.951786	6.069686754	0.486315989	0.647308241	-12.6508408	18.55441223	-12.6508408	18.55441223
Переменная X 2	1.127976	0.658349963	1.713338275	0.147321728	-0.564366266	2.820318647	-0.564366266	2.820318647

Рис. 3. Результаты регрессионного анализа, полученные с помощью пакета анализа MS Excel

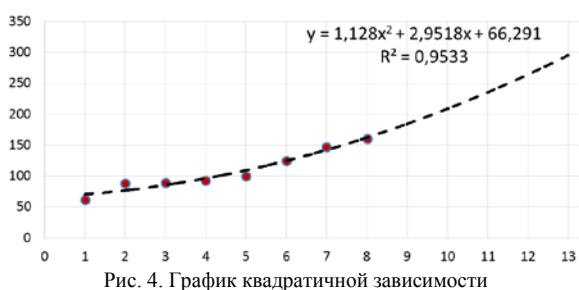


Рис. 4. График квадратичной зависимости

Таким образом, с помощью полученной модели можно сделать вывод, что в течение предстоящих 5 лет объем фитопрепаратов на фармацевтическом рынке будут увеличиваться и к 2022 г. достигнет порядка 295 млн. сомов.

Заключение

Из результатов наших исследований следует, что на фармацевтическом рынке КР отмечается достаточно стабильный рост препаратов растительного происхождения. Комплексное изучение ассортимента фито-

препаратов на фармацевтическом рынке КР позволяет получить качественную и количественную характеристику номенклатуры препаратов растительного происхождения. По нашим прогнозам, рост поступления на рынок КР препаратов растительного происхождения сохранится и к 2022 г. может достигнуть порядка 295 млн. сомов. Постоянно растущий спрос на фитопрепараты во многих странах включая и КР, свидетельствует об их востребованности благодаря эффективности, относительной безопасности при применении и невыраженности побочных эффектов, а также возможности рационального сочетания фитопрепаратов как между собой, так и с синтетическими ЛС при лечении пациентов разных возрастных групп, что подтверждает необходимость и перспективность изучения использования фитопрепаратов населением страны.

Сведения об авторе статьи:

Токтоналиев Исхак Усенбаевич – аспирант кафедры базисной и клинической фармакологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. Адрес: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92. E-mail: Kg0505@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юдин, В. В. Фитотерапия: прошлое, настоящее и будущее / В. В. Юдин // Современная педиатрия. – 2011. – № 3. – С. 59-65.
2. Фармакоэпидемиологическая оценка безопасности фитопрепаратов и пути минимизации риска их лекарственных взаимодействий. Клиническая фармакология и терапия / О.В. Решетько [и др.]// Фармакоэпидемиология. - 2009. - №5. – С 74-80.
3. Яковлева, Д. Н. Важнейшие маркетинговые параметры конкурентной ситуации розничных аптечных организаций /Д.Н. Яковлева, А. М. Битерякова// Экономический вестник фармации. 2004. - №9(79). - С. 47-50.

REFERENCES

1. Judin, V.V. Fitoterapija: proshloe, nastojashhee i budushhee (Phytotherapy: past, present and future). Sovremennaja pediatrija, 2011, № 3, P. 59-65.
2. Reshetko O. V. et al. Pharmacoepidemiological safety assessment of phytopreparations and ways to minimize the risk of their drug interactions. Clinical pharmacology and therapy. Pharmacoepidemiology, 2009, №5, p. 74-80.
3. Jakovleva D. N., Biterjakova A. M. Vazhnejshie marketingovye parametry konkurentnoj situacii roznichnyh aptechnyh organizacij (The most important marketing parameters competitive situation retail pharmacies). Jekonomicheski Vestnik farmacii. 2004, №9(79), p. 47-50.

Эль Муссави Мохамад Абд Эль Хуссейн, Ж.В. Мироненкова,
Л.М. Габдулхакова, Т.А. Лиходед
**АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЫПИСЫВАНИЯ РЕЦЕПТОВ
НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛИВАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

В статье приведены результаты ранжирования по видам правонарушений при отпуске лекарственных препаратов в Ливанской Республике в 2010-2016 гг. Установлено, что ранг 1 имели правонарушения, связанные с продажей лекарственных препаратов без рецепта: кумулятивный показатель удельного веса составил 93,59%. Наиболее высокие темпы роста количества правонарушений в среднем 196,19% были зафиксированы среди фармацевтических работников при отпуске лекарственных препаратов в неустановленном месте. Проведен сравнительный анализ форм бланков рецептов на лекарственные препараты в Ливанской Республике, Объединенных Арабских Эмиратах (ОАЭ), Кувейте, Иордании. По количеству дополнительных реквизитов в рецептурных бланках для выписывания ЛП для медицинского назначения, за исключением наркотических средств и психотропных веществ, среди анализируемых стран Ливанская Республика имела ранг 1: общее количество реквизитов составило 36. При этом при выписывании наркотических средств и психотропных веществ дополнительных реквизитов было в 2,4 раза меньше. Удельный вес дополнительных реквизитов, имеющих коэффициент наличия в рецепте 0,13-0,25, в Ливанской Республике имел максимальное значение – 50,00%.

Ключевые слова: Ливанская Республика, Объединенные Арабские Эмираты, Кувейт, Иордания, рецепты.

El Moussawi Mohamed Abd El Hussein, Zh.V. Mironenkova,
L.M. Gabdulhakova, T.A. Likhoded
**THE ANALYSIS OF FEATURES OF PRESCRIBING MEDICATIONS
IN THE LEBANESE REPUBLIC**

The article presents the results of ranking by types of offences in the dispensation of medicinal products in the Lebanese Republic, 2010-2016. It was found that grade 1 had offenses related to the sale of drugs without a prescription: the cumulative proportion of specific gravity made up 93.59%. The highest rates of increase in the number of offenses were recorded among pharmacists with the release of medicines, in an unspecified place – an average of 196.19%. The comparative analysis of prescription forms for medicines in the Lebanese Republic, the United Arab Emirates, Kuwait, Jordan. According to the number of additional requisites in prescription forms for prescription drugs for medical purposes, with the exception of narcotic drugs and psychotropic substances, among the analyzed countries, the Lebanese Republic was ranked 1: the total number of requisites was 36. In this case the prescription of narcotic drugs and psychotropic substances additional details were 2.4 times less. The proportion of the additional details that have availability ratio in the recipe 0.13-0.25, in the Lebanese Republic had a maximum value of 50.00%.

Key words: Lebanese Republic, United Arab Emirates, Kuwait, Jordan, prescriptions.

В арабских странах правила выписывания рецептов и отпуска лекарственных препаратов (ЛП) установлены на законодательном уровне [1,2,8,9,12]. Нарушение этих норм доставляет дискомфорт больному, особенно, если лекарственный препарат необходим срочно для сохранения его жизни. Однако в научной литературе отсутствуют данные об анализе статистических данных по правонарушениям в Ливанской Республике. Кроме того, отсутствует сравнительный анализ структуры рецептурного бланка на ЛП, который имеет существенные отличия относительно ряда стран Ближнего Востока: Объединенные Арабские Эмираты, Кувейт, Иордания.

Цель нашего исследования заключалась в выявлении особенностей выписывания рецептов на ЛП в Ливанской Республике на основе проведения сравнительного анализа с реквизитами рецептурных бланков, установленных в ряде арабских стран.

Материал и методы

В ходе исследования проведено ранжирование зарегистрированных правонарушений при отпуске ЛП за период 2010-2016 гг. С использованием статистических методов анализа уста-

новлены тенденции правонарушений при отпуске ЛП в Ливанской Республике, проведен сравнительный анализ 8 видов рецептурных бланков.

Результаты и обсуждение

Проведенное ранжирование по видам правонарушений в Ливане в 2010-2016 гг. показало следующее (табл. 1).

Наибольшее количество правонарушений, по которым кумулятивный удельный вес составил 93,59%, было выявлено при продаже ЛП без рецепта. Максимальное количество данного вида правонарушений (ранг 1) было зарегистрировано среди фармацевтических работников: удельный вес составил 81,51% (рис. 1).

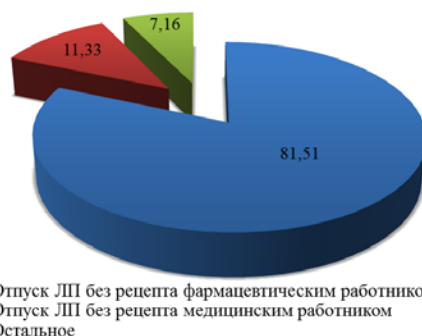


Рис. 1. Соотношение видов правонарушений при отпуске ЛП в Ливанской Республике в 2010-2016 гг.

Таблица 1

Ранжирование по видам правонарушений при отпуске лекарственных препаратов в Ливане в 2010-2016 гг.

Усредненный ранг	Вид нарушений	Правонарушители						Правонарушители
		медицинский работник		фармацевтический работник		лицо без специального образования		
		удельный вес	ранг	удельный вес	ранг	удельный вес	ранг	
1	Продажа ЛП без рецепта	11,33	2	81,51	1	0,75	6,5	93,59
2	Продажа ЛП без лицензии	1,13	3	0,80	5	0,75	6,5	2,68
3	Продажа ЛП в неустановленном месте	0,7	9	0,71	8	0,58	11	1,99
4	Открытие поликлиники без лицензии	0,63	10	0,82	4	0,29	12	1,74

Анализ динамики темпов роста (базового) количества правонарушений отпуска ЛП большим показателем, что наиболее высоким был темп роста правонарушений среди фармацев-

тических работников при отпуске ЛП в неустановленном месте – в среднем 196,19%. Максимальные темпы роста наблюдались в 2013 г. – 433,33% (табл. 2).

Таблица 2

Темпы роста (базовые и цепные) количества нарушений правил отпуска ЛП в Ливанской Республике

Годы	Количество нарушений медицинскими работниками		Количество нарушений фармацевтическими работниками		Количество нарушений лицами без специального образования	
	темпы роста базовые	темпы роста цепные	темпы роста базовые	темпы роста цепные	темпы роста базовые	темпы роста цепные
I. Продажа ЛП без лицензии						
2010*	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
2011	129,03	129,03	126,09	126,09	145,45	145,45
2012	164,52	127,50	143,48	113,79	145,45	100,00
2013	138,71	84,31	117,39	81,82	50,00	34,38
2014	203,23	146,51	186,96	159,26	200,00	400,00
2015	174,19	85,71	160,87	86,05	150,00	75,00
2016	148,39	85,19	182,61	113,51	200,00	133,33
Среднее значение	151,15	108,32	145,34	111,50	141,56	141,17
II. Продажа ЛП в неустановленном месте						
2010*	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
2011	186,36	186,36	180,00	180,00	171,43	171,43
2012	145,45	78,05	153,33	85,19	114,29	66,67
2013	190,91	131,25	433,33	282,61	200,00	175,00
2014	50,00	26,19	226,67	52,31	250,00	125,00
2015	100,00	200,00	120,00	52,94	128,57	51,43
2016	154,55	154,55	160,00	133,33	235,71	183,33
Среднее значение	132,47	125,20	196,19	126,63	171,43	124,69
III. Продажа ЛП без рецепта						
2010*	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
2011	129,17	129,17	126,15	126,15	145,45	145,45
2012	164,10	127,05	143,72	113,93	145,45	100,00
2013	137,82	83,98	119,93	83,45	50,00	34,38
2014	202,88	147,21	185,26	154,47	200,00	400,00
2015	174,36	85,94	159,97	86,35	150,00	75,00
2016	148,08	84,93	180,93	113,10	200,00	133,33
Среднее значение	150,92	108,33	145,14	111,06	141,56	141,17
IV. Открытие поликлиники без лицензии						
2010*	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
2011	122,22	122,22	140,91	140,91	114,29	114,29
2012	188,89	154,55	204,55	145,16	157,14	137,50
2013	105,56	55,88	200,00	97,78	200,00	127,27
2014	188,89	178,95	145,45	72,73	214,29	107,14
2015	150,00	79,41	186,36	128,13	242,59	113,33
2016	161,11	107,41	104,55	56,10	171,43	70,59
Среднее значение	145,24	114,06	154,55	105,83	171,39	110,02
ВСЕГО...	144,95	113,98	160,31	113,76	156,49	129,26

* Значение, взятое за исходное

Далее был проведен сравнительный анализ форм бланков рецептов на ЛП, в том числе на наркотические средства и психотропные вещества (НС и ПВ), в Ливанской Республике, Объединенных Арабских Эми-

ратах, Кувейте, Иордании (табл. 3) [3-7, 10,11]. Нами было установлено, что 32,36% реквизитов в формах рецептурных бланков являются обязательными для анализируемых стран.

Соотношение реквизитов в формах рецептурных бланков
Ливанской Республики, Объединенных Арабских Эмиратов, Кувейта, Иордании

Реквизиты	Коэффициент встречаемости в рецепте	Соотношение реквизитов в формах рецептурных бланков							Удельный вес по среднему значению	
		Ливан		ОАЭ	Кувейт		Иордания			
		для выписывания ЛП для медицинского применения	для выписывания НС и ПВ	для выписывания ЛП для медицинского применения	для выписывания ЛП для медицинского применения	для выписывания НС и ПВ	формы 1, 1 А, 1 В, 1 С, 1 D	форма 2		форма 3
Обязательные	1,00	19,44	46,67	33,33	46,67	36,84	33,33	31,82	29,17	32,36
Дополнительные часто встречающиеся	0,50-0,75	19,44	33,33	33,33	33,33	47,37	42,86	40,91	37,50	34,67
Дополнительные редко встречающиеся	0,38	11,11	40,00	19,05	13,33	15,79	19,05	22,73	8,33	15,63
Дополнительные очень редко встречающиеся	0,13-0,25	50,00	0,00	14,29	6,67	0,00	4,76	4,55	25,00	17,64
Общее количество реквизитов	-	36	15	21	15	19	21	22	24	-
Ранг по количеству реквизитов	-	1	7,5	4,5	7,5	6	4,5	3	2	-

В то же время наиболее высокий удельный вес по среднему значению имели дополнительные часто встречающиеся реквизиты – 34,67%. По количеству дополнительных реквизитов в рецептурных бланках для выписывания ЛП для медицинского назначения, за исключением наркотических средств и психотропных веществ (НС и ПВ), среди анализируемых стран Ливанская Республика имела ранг 1: общее количество реквизитов составило 36. При этом при выписывании НС и ПВ общее количество реквизитов в рецептурном бланке было в 2,4 раза меньше. Удельный вес дополнительных очень редко встречающихся реквизитов в Ливанской Республике имел максимальное значение – 50,00%.

Нами было установлено, что среди дополнительных очень редко встречающихся реквизитов рецептурного бланка для выписывания ЛП для медицинского применения в Ливанской Республике присутствуют: диагноз, форма обращения (первичное или повторное), предполагаемая продолжительность лечения, время освобождения от работы,

предписанные анализы, выполняемые в лаборатории, направление на рентгенологическое исследование, вид медицинской процедуры, расходы, связанные с прибытием врача, разрешение фармацевту заменить выдаваемый больному ЛП на дженерик.

Выводы

1. Наибольшее количество правонарушений в Ливанской Республике, по которым кумулятивный удельный вес составил 93,59%, было осуществлено при отпуске ЛП без рецепта. Максимальные темпы роста количества правонарушений были зафиксированы среди фармацевтических работников при продаже ЛП в неустановленном месте – в среднем 196,19%.

2. В форме рецептурного бланка в Ливанской Республике одновременно заложены функции: а) больничного листа; б) направления на анализы; в) финансового документа. Это дает комплексное представление о проводимых профилактических и лечебно-диагностических мероприятиях, а также об их стоимости.

Сведения об авторах статьи:

Эль Муссави Мохамад Абд Эль Хуссейн – аспирант кафедры УЭФ с курсом МФТ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Мироненкова Жанна Викторовна – д.фарм.н., профессор кафедры УЭФ с курсом МФТ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: dsv90@yandex.ru.

Габдулхакова Ляйсан Марсовна – аспирант кафедры УЭФ с курсом МФТ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Лиходел Тамара Андреевна – к.фарм.н., доцент кафедры УЭФ с курсом МФТ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ministry of Public Health Lebanon [Электронный ресурс] URL: <http://www.moph.gov.lb>
2. Association of pharmacists in Lebanon. [Электронный ресурс] URL: <http://opl.org.lb/>
3. Jordan Law on the pharmaceutical community of 1972 N 51 (with amendments).

4. Law of Kuwait from 1996 N 28 «On regulation of the profession of pharmacy and the circulation of medicines».
5. Law of Lebanon from 04.02.2015 № 557 «On the rules of prescribing and prescribing prescriptions».
6. Law of Lebanon from 24.05.2000, No. 88 «On prescriptions and medicines».
7. Medical Association of Kuwait. [Электронный ресурс] URL: <http://www.kma.org.kw/en-US/default.aspx>
8. The Ministry of Health of Kuwait. [Электронный ресурс] URL: www.moh.gov.kw.
9. Law of Lebanon from 16.03.1998 № 193 «On regulation of the profession of pharmacy and the circulation of medicines».
10. Decree of the Government of Lebanon No. 85 of 08.05.1987 «On Approval of the List of Essential Medicines».
11. The order of the Ministry of Public Health of Lebanon from 01.08.1994 N 367 «Form of prescription forms containing the prescription of narcotic drugs or psychotropic substances».
12. Pharmaceutical Association of Kuwait. [Электронный ресурс] URL: <http://www.kupha.com/>

REFERENCES

1. Ministry of Public Health Lebanon URL: <http://www.moph.gov.lb>
2. Association of pharmacists in Lebanon. URL: <http://opl.org.lb/>
3. Jordan Law on the pharmaceutical community of 1972 N 51 (with amendments).
4. Law of Kuwait from 1996 N 28 «On regulation of the profession of pharmacy and the circulation of medicines».
5. Law of Lebanon from 04.02.2015 № 557 «On the rules of prescribing and prescribing prescriptions».
6. Law of Lebanon from 24.05.2000, No. 88 «On prescriptions and medicines».
7. Medical Association of Kuwait. URL: <http://www.kma.org.kw/en-US/default.aspx>
8. The Ministry of Health of Kuwait. URL: www.moh.gov.kw.
9. Law of Lebanon from 16.03.1998 № 193 «On regulation of the profession of pharmacy and the circulation of medicines».
10. Decree of the Government of Lebanon No. 85 of 08.05.1987 «On Approval of the List of Essential Medicines».
11. The order of the Ministry of Public Health of Lebanon from 01.08.1994 N 367 «Form of prescription forms containing the prescription of narcotic drugs or psychotropic substances».
12. Pharmaceutical Association of Kuwait. URL: <http://www.kupha.com/>

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616-006.488
© Коллектив авторов, 2018

В.Н. Павлов¹, М.Ф. Урманцев¹, Т.Ш. Хакамов¹,
Д.Э. Байков¹, М.Г. Давыдович¹, Т.А. Кучина²

СЛУЧАЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ВНЕАДРЕНАЛОВОЙ НЕХРОМАФФИНОЙ ПАРААНГЛИОМЫ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У МОЛОДОГО МУЖЧИНЫ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №13», г. Уфа

Артериальная гипертензия – одно из наиболее распространенных терапевтических заболеваний. В России гипертонией страдает около 40% населения, причем в это число входят не только пациенты пожилого возраста, но и молодые люди. У молодых пациентов высок риск развития симптоматической гипертонии, обусловленной в том числе феохромоцитомой и параанглиомой.

В статье описан клинический случай забрюшинной злокачественной параанглиомы у молодого мужчины, а также приводятся современные данные о диагностике, клинике и лечении параанглиом брюшной полости. Представленный клинический случай забрюшинной злокачественной параанглиомы еще раз свидетельствует о необходимости своевременного назначения и адекватной интерпретации современных лабораторных и лучевых методов диагностики особенно у молодых пациентов с гипертонической болезнью, а также о целесообразности более активного применения хирургических методов для диагностики и лечения забрюшинных опухолей.

Ключевые слова: феохромоцитома, параанглиома, злокачественная, диагностика, лечение.

V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev, T.Sh. Khakamov, D.E. Baikov, M.G. Davydovich, T.A. Kuchina

A CASE OF MALIGNANT EXTRAADRENAL NONCHROMAFFIN PARAGANGLIOMA OF THE ABDOMINAL CAVITY IN A YOUNG MALE

Arterial hypertension is one of the most widely spread diseases. About 40 % of Russian population suffers from hypertension, including not only old patients, but also young people. The latter have a high risk for symptomatic hypertension, determined by chromaffinoma and paraganglioma as well.

The paper presents a clinical case of retroperitoneal malignant paraganglioma in a young man. It also reveals current data on diagnosis, clinical picture and treatment of abdominal paragangliomas.

The presented clinical case of retroperitoneal malignant paraganglioma once again demonstrates the necessity of timely appointment and adequate interpretation of modern laboratory and radiation diagnostic methods, especially in young patients with essential hypertension, and also the advisability of more active use of surgical methods for diagnosis and treatment of retroperitoneal tumors.

Key words: pheochromocytoma, paraganglioma, malignant, diagnosis, treatment.

Артериальная гипертензия – одно из наиболее распространенных терапевтических заболеваний [1]. В России гипертонией страдает около 40% населения, причем в это число входят не только пациенты пожилого возраста, но и молодые люди [2]. Именно у молодых пациентов высок риск развития симптоматической гипертонии [3]. Понятно, что именно этот контингент нуждается в более пристальном внимании для уточнения генеза патологического состояния, в том числе эндокринного и нейро-эндокринного, включающего в себя феохромоцитому и параанглиомы.

Параанглиомы – редкие новообразования нейроэктодермальной природы [5], обильно васкуляризированные, нейрогенные, нейро-эндокринные, зернистоклеточные, гломусные опухоли (синонимы: карциноид, хемодектома, рецептома, аденома, эпителиоидно-клеточная опухоль, перителиома, гломусангиома, ангио-эндотелиома) [5-8, 13,14], альвеолярного, трабекулярного, солидного и дисконкомплексированного типов строения [7], исходящие из хро-

маффинной ткани парааортальных ганглиев, имеющие различную (паравертебральную или превертебральную) локализацию [8,10] и способность к медленному мультифокальному инфильтрирующему росту [5-8,10].

Параанглиомы относятся к опухолям параанглионарных структур и представляют собой скопления хромаффинной ткани, которая с развитием органов и тканей эмбриона скапливается кроме области формирования надпочечника по ходу аорты [13]. Этот процесс бывает наиболее выражен на уровне бифуркации аорты – в органе Цуккеркандля, скопления хромаффинных клеток параспинально на уровне I–III поясничных позвонков [13,14].

Опухоли, возникающие из нехромаффинных органов, связанных с парасимпатической системой, включая хеморецепторы, обозначаются как нехромаффинные параанглиомы [4,5,10].

Около 75% параанглиом являются спорадическими, остальные 25% – наследуются по аутосомно-доминантному типу [10].

Злокачественный вариант параганглиом встречается достаточно редко [9,11-15] и для верификации часто требуется применение иммуногистохимических методов [15], что невозможно сделать интраоперационно, так как требуется значительное время.

Поскольку гистологическое исследование не всегда информативно, так как может и не выявить клеточную атипию, абсолютным доказательством злокачественности параганглиомы являются не столько морфологические признаки, сколько наличие метастазов в те анатомические области, в которых в норме не встречаются параганглии [7-9,11-14].

Клиническая картина параганглиомы зависит от ее величины, места расположения и наличия гормональной активности [5,8,10,12].

Для диагностики параганглиом принято использовать визуализирующие методы (УЗИ, КТ, МРТ), оценивая наличие, локализацию, величину, форму параганглиомы, состояние расположенных рядом органов и тканей. Проводят анализ клинических проявлений и содержания катехоламинов и их метаболитов в крови и моче. [5,7-10].

В настоящее время не подвергается сомнению тот факт, что основным методом лечения нейрогенных опухолей забрюшинного пространства является хирургический [13,14]. При этом подчеркивается, что только «острая» ревизия может дать истинную картину операбельности процесса, т.е. проводится мобилизация опухоли острым путем и в процессе этого оценивается возможность сохранения жизненно важных анатомических образований при удалении опухоли [4,5,12-14].

Приводим случай диагностики и лечения злокачественной параганглиомы из собственной клинической практики.

В стационар в плановом порядке поступает мужчина в возрасте 36 лет с диагнозом объемное образование забрюшинного пространства.

Анамнез заболевания. Считает себя больным около 6 лет. Значительное ухудшение наступило около 2-х лет назад, когда появились жалобы на значительное повышение артериального давления до 240/125 мм рт. ст., постоянную тахикардию 90-125 уд. в мин. Обратился к участковому терапевту и кардиологу по месту жительства. После проведенного обследования был выставлен диагноз гипертоническая болезнь 3-й стадии, 2-й степени, риск IV.

Для коррекции АД принимал 3 группы гипотензивных препаратов: амлодипин, β-

блокаторы и сартаны, после чего АД несколько стабилизировалось на показателях 140-150/85-90 мм рт. ст. с периодическим повышением до 160-175/90-100 мм рт. ст. При проведении холтеровского мониторинга (на фоне применения β-блокаторов) ЧСС от 43 до 143 уд. в мин. С учетом полученных данных у лечащих врачей по месту жительства пациента возникло сомнение в диагнозе гипертоническая болезнь.

Для уточнения генеза артериальной гипертензии, возможного наличия феохромоцитомы дважды определялся уровень суммарных катехоламинов крови, оказавшийся в пределах физиологической нормы. Затем (за 1,5 месяца до поступления в стационар Клиники БГМУ) проведена компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием (рис.1).

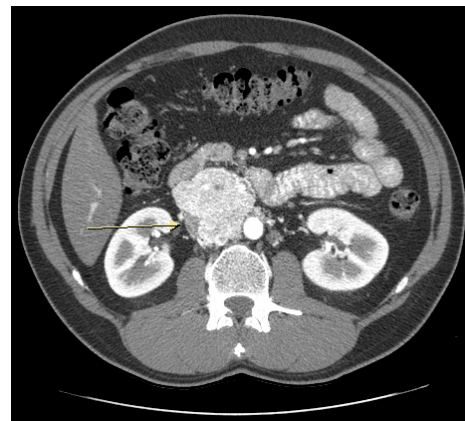


Рис. 1. Компьютерная томограмма брюшной полости с контрастированием

Данные осмотра. Молодой мужчина гипертенического типа сложения (рост 178 см, масса тела 96 кг). Кожные покровы и видимые слизистые чистые, нормальной окраски и влажности. Зев – не воспален. Язык – розовый, чистый. Щитовидная железа не пальпируется. В легких везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм не нарушен, ЧСС и пульс 88 уд. в мин. АД – 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий безболезненный. Печень на 1-2 см выступает из-под края правой реберной дуги, край печени ровный, эластичный, безболезненный. Патологических симптомов, характерных для воспалительных заболеваний печени и почек, нет. Стул и мочеотделение не нарушены.

Двукратное определение за последние 5 лет суммарных катехоламинов в крови было в пределах референсных значений нормы, а добиться нормализации АД различными комбинациями гипотензивных препаратов не удалось.

При анализе результатов КТ брюшной полости с контрастированием (рис.1) выясни-

лось, что размеры надпочечников и их структура оказались в пределах нормы. Между нижней полой веной и аортой, от нижнего контура верхней интактной мезентериальной артерии до области отхождения нижней мезентериальной артерии выявлено массивное многоузловое объемное образование размером 64×68 мм в поперечнике однородной структуры с четкими неровными контурами, которое хорошо накапливает контраст в артериальную фазу по всему объему, питаясь от позвоночных артерий на уровне L1-2. По заднему контуру проходят правая почечная артерия и левая почечная вена без признаков их прорастания. По правому контуру расположена нижняя полая вена, которая выражено сдавливается объемным образованием (указана стрелкой).

В связи с вышеизложенным возникло обоснованное сомнение в наличии феохромоцитомы, в т.ч. эктопированной. Поэтому было принято решение об оперативном лечении забрюшинного образования, в т.ч. и для уточнения диагноза, поскольку до проведения гистологического исследования исключить рак забрюшинного пространства не представлялось возможным.

После подготовки к плановой операции на 5-е сутки госпитализации проведено оперативное удаление новообразования забрюшинного пространства (рис. 2).

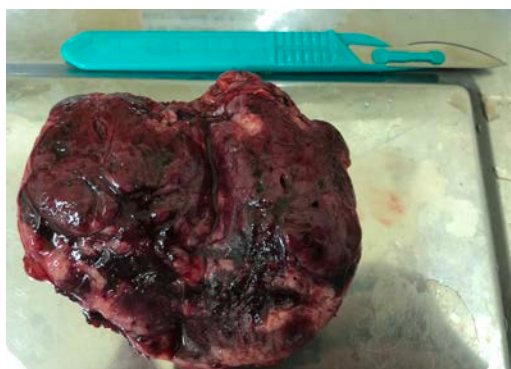


Рис. 2. Удаленное новообразование забрюшинного пространства (злокачественная параганглиома)

Поскольку во время оперативного вмешательства (мобилизация образования) АД повышалось до 230/100, а затем снижалось до 69/40 мм рт. ст. и с учетом возможности удаления феохромоцитомы, которую невозможно было исключить до получения патолого-анатомического заключения, интраоперационно пациенту назначался сначала адреналин, а затем норадреналин, позволившие к завершению операции стабилизировать АД на уровне 110/70 мм рт. ст.

В послеоперационную палату пациент поступил с АД 97/44 мм рт. ст., ЧСС 69 уд. в мин. (через 2 часа продолжения введения адреналина – 113/58 мм рт. ст., ЧСС 75 уд. в мин), затем – норадреналин в уменьшающейся дозировке через инфузор вводился еще 4 часа. Утром следующего дня АД составило 120/70 мм рт. ст. без медикаментозной поддержки и пациент был переведен в отделение для дальнейшего лечения в состоянии средней тяжести без применения гипотензивных препаратов.

По результатам прижизненного патолого-анатомического исследования операционного материала (рис. 3,4) ткань опухоли состояла из крупных гиперхромных клеток, формирующих местные очагово-сосудистые нодулярные структуры с обширными некрозами и кровоизлияниями и прорастающих псевдокапсулярно.

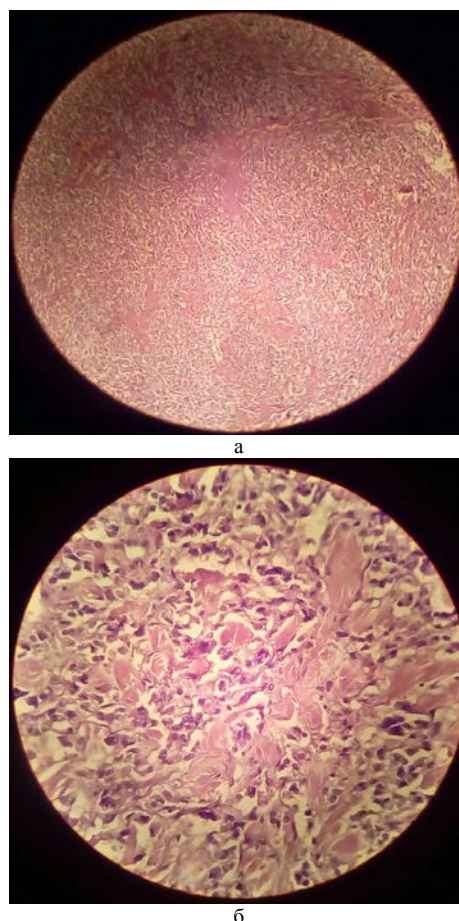
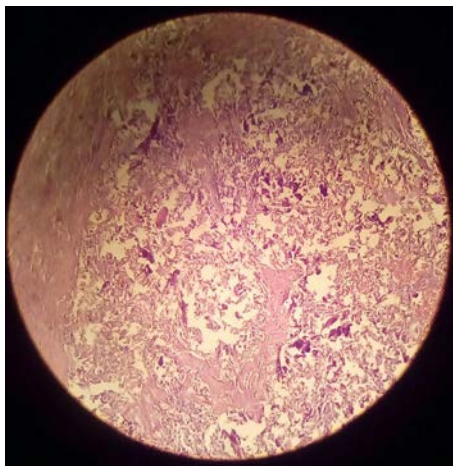


Рис. 3. Злокачественная параганглиома: а – ×100; б – ×400. Окраска гематоксилином и эозином

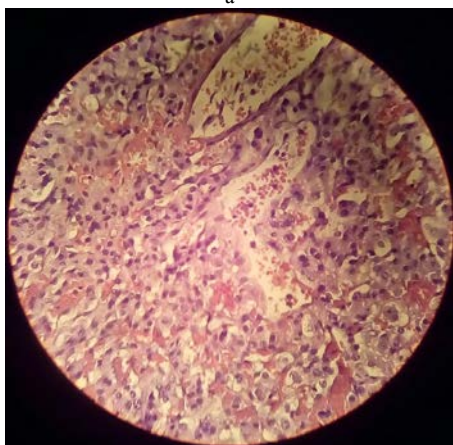
Выставлен патолого-анатомический диагноз – злокачественная параганглиома.

Поскольку на 4-5-е сутки после операции клиническая картина симптоматической гипертензии начала частично восстанавливаться (АД 140-150/90 мм рт. ст., ЧСС 88-90 уд. в мин.), пациент был проконсультирован тера-

певтом, назначившим для коррекции АД бисопролол 10 мг и валсартан 160 мг в сутки (по 80 мг × 2 раза в сутки), после чего АД опять снизилось до 110-120/70-80 мм рт. ст. даже с тенденцией к гипотонии (АД 100-105/70 мм рт. ст.). Затем на 7-е сутки АД опять повысилось до 150-160/90 мм рт. ст.



а



б

Рис. 4. Злокачественная параганглиома: а – ×100; б – ×400.
Окраска гематоксилином и эозином

В связи с вышеизложенным проведено клиническое обсуждение – констатирован послеоперационный стеноз почечной артерии справа с симптоматической артериальной гипертензией, нуждающийся в оперативной коррекции.

Пациент был дополнительно осмотрен кардиологом. Выставлен диагноз послеоперационный стеноз почечной артерии справа. Симптоматическая артериальная гипертензия 2-й степени, риск IV. Рекомендована коррек-

ция гипотензивной терапии: верапамил 40 мг 3 раза в день и амлодипин 10 мг вечером.

Проведенная на 8-е сутки после первого оперативного вмешательства эндоваскулярная транслюминарная баллонная ангиопластика правой почечной артерии со стентированием полностью купировала симптоматическую гипертонию.

Пациент выписан на 19-е сутки госпитализации под наблюдение онколога по месту жительства без применения гипотензивной терапии с АД 115-120/70-80 мм рт.ст. и ЧСС 68-74 уд. в мин.

Заключение

Особенностью данного клинического случая является поздняя диагностика (на 6-й год после первых клинических проявлений в форме артериальной гипертензии) параганглиомы, а также недооценка неоднократно проведенных лабораторных исследований (показатели суммарных катехоламинов крови в пределах референсных значений физиологической нормы, позволявшие исключить наличие функционально активной феохромоцитомы) и позднее (почти через 5 лет) назначение современных методов лучевой диагностики. Поэтому оперативное лечение проводилось уже на этапе клинически значимого воздействия злокачественной опухоли на окружающие органы и ткани.

Таким образом, представленный клинический случай забрюшинной злокачественной параганглиомы еще раз свидетельствует о необходимости своевременного назначения и адекватной интерпретации современных лабораторных и лучевых методов диагностики, что позволит диагностировать патологию на ранних стадиях и прогнозировать благоприятный исход. Особенно это относится к молодым пациентам с гипертонической болезнью, когда рекомендуемый в медико-экономических стандартах набор препаратов не позволяет добиться стойкого достижения целевых значений артериального давления.

Кроме того, приведенный клинический случай свидетельствует о целесообразности более активного применения хирургических методов для диагностики и лечения забрюшинных опухолей.

Сведения об авторах статьи:

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

Урманцев Марат Фаязович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО, зав. онкологическим отделением Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: urmatsev85@mail.ru.

Хакамов Тагир Шамильевич – врач онкологического отделения Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: htagir@mail.ru.

Байков Дэнис Энверович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО, зав. отделом лучевой диагностики Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: d-baikov@mail.ru.

Давыдович Михаил Григорьевич – д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: davydovich-ufa@mail.ru.

Кучина Татьяна Алексеевна – зав. общим отделом централизованного патологоанатомического отделения ГБУЗ РБ ГКБ №13. Адрес: 450112, г. Уфа, ул. Нежинская, 28. E-mail: vicdoc63@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артериальная гипертензия / под ред. В. Зидека: пер. с нем. под ред. Д. А. Аничкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 206 с.
2. Артериальная гипертензия: руководство для врачей / под ред. П. Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.
3. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 868 с.
4. Волков, С.В. Гигантские забрюшинные параганглиомы / С.В. Волков, В.М. Часовских, А.Г. Еремеев // Вестн. хирургии. – 1991. – Т. 146, № 5. – С. 56-57.
5. Меликов, С.А. Нейрогенные опухоли забрюшинного пространства (современные методы диагностики и лечения): дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2012. – 114 с.
6. Baysal B.E., Farr J.E., Rubinstein W.S. [et al.]. Fine mapping of an imprinted gene for familial nonchromaffin paragangliomas, on chromosome 11q22 // 1997. – Am. J. Hum. Genet. Jan. – 60(1). – P. 121-132.
7. Brown M.L., Zayas G.E., Abel M.D. et al. Mediastinal Paragangliomas: The Mayo Clinic Experience// 2008. – Ann. Thorac. Surg., 86. – P.946-951.
8. Hoffmann J., Krober S.M., Hahn U. [et al.]. Polytropic manifestations of paragangliomas. Diagnosis, differential diagnosis and indications for therapy // 1997. – Cancer., Jan. 15, 79(2). – P. 398-402.
9. Mancini L., Roncaroli F. Malignant paraganglioma of the posterior mediastinum with 27 years follow-up. Pathologica, Apr. // 1997. – 89(2). – P. 184-188.
10. Rao A.B., Koeller K.K., Adair C.F. Paragangliomas of the head and neck: radiologic-pathologic correlation. Radiographics // 1999. – 19. – P. 1605-1632.
11. Tomita H., Yamashita H., Tamaki N. Malignant paraganglioma with intracranial metastasis: a case report // 1996. – No Shinkei Geka., Nov., 24 (11). – P.1045-1048.
12. Song S., Wang P., Liang F. Operative management of retroperitoneal tumors involving major blood vessels: a report of 20 cases // Chung. Hua Wai Ko Tsa Chih. 1995. – Vol. 33 (6). – P. 342-344.
13. Testini M., Catalano G. Jr., Macarini L. Paccione F. Diagnosis and surgical treatment of retroperitoneal tumours // Int. Surg. 1996. – Vol. 81(1). – P. 88-93.
14. Jalil N.D., Pattou F.N., Combemale F. et al. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localization of pheochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. French Association of Surgery (AFC), and The French Association of Endocrine Surgeons (AFCE) // Eur. J. Surg. – 1998. – Vol. 164. – P. 23-28.
15. Montresor F., Macono M., Nifosi F., Zanza A. et al. Retroperitoneal paragangliomas: role of immunohistochemistry in the diagnosis of malignancy and in assessment of prognosis [comments] //Eur.J.Surg.1994. – Vol. 160, №10. – P. 547-552.

REFERENCES

1. Zideka V. Arterial'naya gipertenziya (Arterial hypertension) per. s nem. pod red. D. A. Anichkova. Moscow, GEHOTAR-Media, 2009, 206 s. (in Russ)
2. Oganova R. G. Arterial'naya gipertoniya: rukovodstvo dlya vrachej (Arterial hypertension: a guide for physicians). Moscow, GEHOTAR-Media, 2008, 192 p. (in Russ)
3. Kobalava, ZH.D., Kotovskaya YU.V., Moiseev V.S. Arterial'naya gipertoniya. Klyuchi k diagnostike i lecheniyu (Arterial hypertension. The key to diagnosis and treatment). Moscow, GEHOTAR-Media, 2009, 868 p. (in Russ)
4. Volkov, S.V., CHasovskikh V.M., Eremeev A.G. Gigantskie zabryushinnye paragangliomy (Giant retroperitoneal paraganglioma). Vestnik khirurgii, 1991, vol. 146, № 5, p. 56-57. (in Russ)
5. Melikov, S.A. Neirogennye opukholi zabryushinnogo prostranstva (sovremennye metody diagnostiki i lecheniya) (Neurogenic retroperitoneal tumors (modern methods of diagnosis and treatment) dis. ... kand. med. nauk, Moscow, 2012, 114 p. (in Russ)
6. Baysal B.E., Farr J.E., Rubinstein W.S. et al. Fine mapping of an imprinted gene for familial nonchromaffin paragangliomas, on chromosome 11q22 Am. J. Hum. Genet. Jan. 1997, 60(1), p. 121-132. (in Eng)
7. Brown M.L., Zayas G.E., Abel M.D. et al. Mediastinal Paragangliomas: The Mayo Clinic Experience. Ann. Thorac. Surg., 2008, 86, P.946-951. (in Eng)
8. Hoffmann J., Krober S.M., Hahn U. et al. Polytropic manifestations of paragangliomas. Diagnosis, differential diagnosis and indications for therapy. Cancer, 1997, 79(2), p. 398-402. (in Eng)
9. Mancini L., Roncaroli F. Malignant paraganglioma of the posterior mediastinum with 27 years follow-up. Pathologica, 1997, 89(2) p. 184-188. (in Eng)
10. Rao A.B., Koeller K.K., Adair C.F. Paragangliomas of the head and neck: radiologic-pathologic correlation. Radiographics, 1999, 19, p. 1605-1632. (in Eng)
11. Tomita H., Yamashita H., Tamaki N. Malignant paraganglioma with intracranial metastasis: a case report. No Shinkei Geka, 1996, 24 (11), p.1045-1048. (in Eng)
12. Song S., Wang P., Liang F. Operative management of retroperitoneal tumors involving major blood vessels: a report of 20 cases. Chung. Hua Wai Ko Tsa Chih. 1995, Vol. 33 (6), P. 342-344. (in Eng)
13. Testini M., Catalano G. Jr., Macarini L. Paccione F. Diagnosis and surgical treatment of retroperitoneal tumours. Int. Surg. 1996, Vol. 81(1), P. 88-93 (in Eng)
14. Jalil N.D., Pattou F.N., Combemale F. et al. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localization of pheochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. French Association of Surgery (AFC), and The French Association of Endocrine Surgeons (AFCE). Eur. J. Surg., 1998, Vol. 164, P. 23-28. (in Eng)
15. Montresor F., Macono M., Nifosi F., Zanza A. et al. Retroperitoneal paragangliomas: role of immunohistochemistry in the diagnosis of malignancy and in assessment of prognosis [comments]. Eur.J.Surg., 1994, Vol. 160, №10, P. 547-552. (in Eng)

Д.Р. Гимази́ев, Д.Э. Байков, Т.Р. Гизатуллин, И.И. Алиева
**ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СНИЖЕННОГО ОБЪЕМА КОНТРАСТНОГО
 СРЕДСТВА В ДИАГНОСТИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СОСТОЯТЕЛЬНОСТИ
 ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ ПОЧЕК
 С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ**

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

В данной статье представлен опыт использования мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с болюсным контрастированием, с применением сниженного количества контрастного вещества, при оценке почечных трансплантатов у пациентов в позднем посттрансплантационном периоде. Основную часть обследуемых составили пациенты с пересаженными почками на наружную подвздошную артерию. При исследовании были сформированы две группы пациентов, разделенных по принципу сохраненных и нарушенных функций трансплантатов. Для оценки работы почки максимально достоверным методом обследования является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с болюсным усилением, позволяющая оценить адекватную работу почечной системы после трансплантации почки и обосновать необходимость операции по удалению нефункционирующего трансплантата. Стоит отметить, что применение ультразвукового исследования при данной патологии безопасно, но практической информации по фильтрующей способности почки оно не дает. В приведенном исследовании рассматривается применение метода МСКТ у пациентов после трансплантации почки, а также у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) в терминальной стадии, получающих заместительную терапию программным гемодиализом.

Ключевые слова: трансплантология, нефросклероз, хроническая почечная недостаточность, компьютерная томография, болюсное контрастирование, кортико-медуллярная дифференциация, трансплантатэктомия.

D.R. Gimaziev, D.E. Baikov, T.R. Gizatullin, I.I. Alieva
**APPLICATION OF THE REDUCED VOLUME OF CONTRAST IN THE DIAGNOSIS
 OF TRANSPLANTED KIDNEYS BY COMPUTER TOMOGRAPHY**

This clinical observation presents the experience of using multispiral computed tomography (MSCT) with bolus contrast with the use of a reduced amount of contrast medium in the evaluation of renal transplants of patients in the late post-transplant period. The majority of the subjects were patients with transplanted kidneys on the external iliac artery. For research, two groups of patients were formed and divided according to the principle of conserved and non-existent functions of transplants. Multispiral computed tomography (MSCT) with bolus enhancement is the most reliable method of organ evaluation, it allows to assess the appropriate functioning of the renal system after kidney's transplantation or the validity of transplantectomy. It should be noted that the use of ultrasonography in these cases is safe, but we can't get practical information of the filtering ability of the kidney. This research considers the use of MSCT in patients after kidney transplantation, as well as in patients with chronic renal failure (CRF) in the terminal stage, receiving a substitution therapy as program hemodialysis.

Key words: transplantology, nephrosclerosis, chronic kidney disease, computed tomography, bolus contrast, corticomedullary differentiation, transplantectomy.

Для успешного проведения трансплантации почки хирург должен знать об анатомических вариантах, таких как добавочные почечные артерии, раннее ветвление почечной артерии, удвоение вен или ретроортальная почечная вена. Наличие и локализация других мелких сосудов, впадающих в почечную вену (например, гонадных вен, позвоночных вен), важны для оценки доноров почек, особенно если планируется эндоскопическая процедура. Компьютерная томография (КТ) стала методом выбора среди диагностических изображений для оценки потенциальных доноров почки, благодаря широкому спектру диагностических возможностей. Для оптимального изображения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и для защиты от нефротоксического действия контрастных средств нужна гидратация, которая проводится внутривенным введением жидкости или приемом ее внутрь. Основным требованием является адекватная гидратация пациента для того, чтобы устранить интратубулярное осаждение

контрастного средства, которое может провоцировать почечную недостаточность. Европейское общество урорадиологии предлагает подготовку стационарных пациентов посредством инфузии 0,9% солевого раствора 100-150 мл в час, начиная за 4-12 часов до исследования. Недавние публикации показывают, что 2-дневная гидратация в сочетании с ацетилцистеином по 600 мг 2 раза в день (один день перед исследованием и один день после него) может защитить почки от нефропатии вызванной контрастным средством (НВКС) у пациентов с уже сниженной функцией почек. У пациентов, которые получают процедуру программного гемодиализа, можно применять обычную дозу контрастных средств, но исследование должно быть проведено незадолго до следующего сеанса диализа [1,2]. Потребность в трансплантации почек быстро растет, что ведет к увеличению количества живых доноров. В настоящее время прогресс хирургии обеспечивает минимально инвазивную технику эксплантации с низким уровнем

осложнений и укороченным периодом госпитализации для доноров. Однако обязательным является точное планирование операции, так как внутриоперационный обзор ограничен, а неожиданные находки, например добавочные сосуды, могут стать причиной серьезных осложнений. Ряд авторов считает, что исследование обычно начинается с дуплексного УЗИ, которое обеспечивает секторальное изображение и быстро дает физиологическую информацию, неинвазивно и мобильно, или с изотопных методов исследования, которые дают физиологическую и некоторую анатомическую информацию [3]. Нередко возникают случаи, когда у пациентов с пересаженными почками необходимо применение МСКТ. Нахождение в организме нефункционирующей трансплантированной почки, вызывающей клиническую картину инвазии внутренней инфекцией, ставит вопрос о проведении оперативного вмешательства по поводу удаления трансплантата [4,5]. Повышенная аллогенная сенсibilизация при этом усугубляет интоксикационный синдром и тяжесть состояния пациентов [6]. Все это становится абсолютным показанием для оперативного лечения – нефротрансплантатэктомии. При ее выполнении выделение трансплантата сопряжено со значительными техническими трудностями, связанными с выраженной рубцовой деформацией тканей, окружающих трансплантат, отеком, инфильтрацией самой почечной ткани (в случае наличия острой реакции отторжения) [7,8]. Нами были проведены МСКТ-исследования пациентов, перенесших трансплантацию почки, в условиях соблюдения рекомендаций Научного общества нефрологов России и Ассоциации нефрологов России и рекомендаций Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO).

Данное исследование посвящено оценке возможности применения МСКТ в диагностической практике у пациентов с трансплантированными почками.

Цель исследования - оценить диагностические возможности МСКТ с болюсным контрастированием со сниженным объемом изосмолярного контрастного вещества при обследовании трансплантатов почек для профилактики контраст-индуцированной нефропатии.

Материал и методы

В исследовании участвовало 30 пациентов, из которых сформировали 2 группы по принципу функционирования трансплантированной почки. Данным больным была проведена операция по трансплантации органа, в результате которой у части пациентов донор-

ская почка не функционировала, в связи с чем им был назначен программный гемодиализ. Первую группу составили 15 человек без нарушения функции трансплантата. Перед выполнением им МСКТ с контрастированием предварительно была проведена гидратация – вводился физиологический раствор хлорида натрия 0,9% со скоростью 1,0-1,5 мл/кг/ч. Вторую группу сформировали из пациентов в количестве 15 человек, находящихся на программном гемодиализе, у которых отсутствовали функции трансплантата. Согласно тому, что в результате контрастного усиления у таких пациентов может возникнуть осложнение контраст-индуцированной нефропатии (КИН), обследование проводилось с гидратацией в первой группе в течение 6 часов до и после процедуры и до предстоящей процедуры гемодиализа у второй группы с последующим 2-хсуточным наблюдением за наличием признаков КИН. Для визуализации был выбран компьютерный томограф GE OPTIMA 660, при этом сканирование проводилось непрерывно, толщина среза – 0,6 мм. Обследование было разделено по следующим фазам: нативная, артериальная, паренхиматозная, отсроченная. В систему томографа были введены сведения об испытуемых, выбран режим сканирования, пациенты находились в горизонтальном положении.

В качестве контрастного вещества использовался в разных количествах изосмолярный йодсодержащий раствор – йодиксанол. Во избежание осложнений со стороны трансплантированных почек пациентам первой группы препарат вводили в дозе 0,5 мл/кг массы тела, пациентам второй группы – 1 мл/кг массы тела. Концентрация активного вещества раствора составила 350 мг/мл, и раствор вводился с одинаковой для обеих групп скоростью 4 мл/с. Контрастный раствор вводился всем обследуемым в локтевую вену правой руки.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью непараметрического метода по критерию Манна–Уитни, уровень достоверности $p=0,04$.

Результаты и обсуждение

Приведены результаты обследования пациентов обеих групп, для презентации выбраны аксиальные срезы в нативной и артериальной фазах.

Проведена сравнительная характеристика срезов в нативной фазе: в подвздошной области малого таза визуализируются трансплантаты. У пациента первой группы трансплантат находится справа, размеры органа увеличены

116x66x69 мм, с четкими контурами и однородной структурой, паренхима толщиной 18-25 мм и плотностью 35-40 HU (рис. 1).



Рис. 1. МСКТ органов брюшной полости, нативная фаза. Пациент первой группы с функционирующим трансплантатом

У пациента второй группы трансплантат располагается слева, размеры его увеличены 91x58x68 мм, паренхима толщиной 12 мм и плотностью 36 HU содержит известковые включения в чашечно-лоханочной системе (рис. 2).

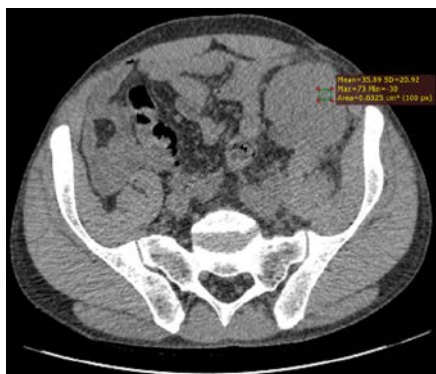


Рис. 2. МСКТ органов брюшной полости, нативная фаза. Пациент второй группы с нефункционирующим трансплантатом

Сравнительная характеристика срезов в артериальной фазе: у пациента первой группы трансплантат визуализируется на наружной подвздошной артерии, паренхима органа толщиной 18-25 мм, корковый слой 10 мм, на 7-й минуте в мочевом пузыре и ЧЛС визуализируется контрастное вещество, плотность паренхимы повысилась до 150-200 HU. Трансплантат не имеет анатомических дефектов и признаков нарушения кровоснабжения, кортико-медуллярная дифференциация сохранена (рис. 3).

У пациента второй группы трансплантат расположен также на наружной подвздошной артерии, накопление контраста идет равномерно и плотность паренхимы повышается всего на 49 HU. В результате исследования установлено: накопление контрастного средства в трансплантате носило гиподенсивный характер, имеется расширение ЧЛС, кортико-медуллярная дифференциация практиче-

ски не визуализируется, наблюдаются признаки гидронефротической трансформации почечной паренхимы (рис. 4).



Рис. 3. МСКТ органов брюшной полости, артериальная фаза. Пациент первой группы, с функционирующим трансплантатом



Рис. 4. МСКТ органов брюшной полости, артериальная фаза. Пациент второй группы, с нефункционирующим трансплантатом

Объем применяемого контрастного вещества был достаточен для того, чтобы воспроизвести трехмерную реконструкцию трансплантированных органов (рис. 5).

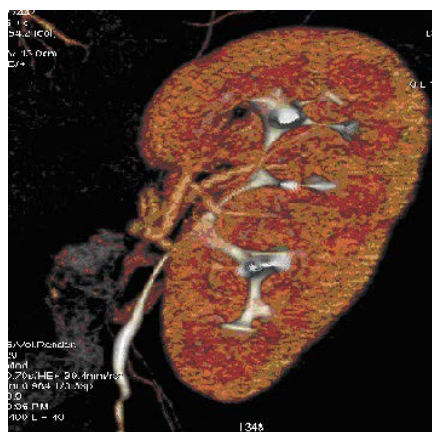


Рис. 5. Трехмерная реконструкция трансплантированной почки

Сниженный объем изоосмолярного контрастного вещества, который применялся в данном исследовании у пациентов первой группы, был достаточен для визуализирующей способности МСКТ в оценке функции почек без потери информативности исследования. Целью снижения объема изоосмолярного контрастного вещества являлось повышение безопасности метода у пациентов после пересадки

почки. Не было выявлено ни одного случая проявления признаков КИН при применении сниженного объема контрастного вещества, в то время как при использовании традиционного объема в дозе 2 мл по литературным данным у пациентов с изначально нарушенной функцией почек частота возникновения КИН после введения контрастного вещества варьирует от 9 до 40% при незначительных нарушениях функции почек и до 50-90% при выраженных нарушениях функции почек.

По результатам данного обследования выявлены следующие изменения анатомии и функции трансплантатов у пациентов второй группы:

признаки гидронефротических изменений в 4-х случаях;

признаки нефросклеротических изменений в 8-ми случаях;

кистозные изменения в 3-х случаях.

При отсутствии функционирования трансплантата с учетом результатов МСКТ с болюсным усилением, клинической картины

и лабораторных дообследований всем исследуемым второй группы было рекомендовано удаление пересаженной почки.

Заключение

Полученные результаты МСКТ с болюсным усилением у данных групп обследуемых при соблюдении рекомендаций по профилактике КИН позволяют утверждать, что данный инструментальный метод обследования можно использовать как информативный и достаточно безопасный у пациентов после пересадки почки, с применением сниженного объема контрастного вещества, что является одним из критериев для снижения вероятности возникновения осложнений после введения контраста. МСКТ с контрастированием позволяет получить практически значимые сведения об анатомии и работе органа во всех физиологических фазах, спланировать дальнейшую тактику лечения даже при применении сниженного объема изоосмолярного контрастного вещества без потери визуализирующих способностей метода.

Сведения об авторах статьи:

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

Байков Денис Энверович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО, зав. отделением лучевой диагностики Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Гизатуллин Тагир Рафаилович – д.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Алиева Инна Игоревна – врач-оториноларинголог Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прокоп, М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: Учебн. пособие : В 2 т. / М. Прокоп, М. Галански: пер. с англ. / под ред. А.В. Зубарева, Ш.Ш. Шотемора. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – Т. 2. – 446 с.
2. Прокоп, М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: Учебн. пособие: В 2 т. / М. Прокоп, М. Галански // Пер. с англ. / под ред. А.В. Зубарева, Ш.Ш. Шотемора. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – Т. 1. – 384 с.
3. Данович, Г.М. Руководство по трансплантации почки / Г.М. Данович: пер. с англ. / под ред. Я.Г. Мойсюка. - Тверь: Триада, 2004. – 3-е изд. – 472 с.
4. Павлов, В.Н. Кишечная пластика мочевого пузыря и родственная пересадка почки / В.Н. Павлов, И.Р. Курбангулов, А.Р. Загитов, В.З. Галимзянов // Урология, 2009. - №1. - С. 68-69.
5. Павлов, В.Н. Результаты хирургического лечения и реабилитации больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / В.Н. Павлов, И.Р. Курбангулов, А.Р. Загитов, В.З. Галимзянов, Ш.С. Смаков, Я.В. Кондратенко // Креативная хирургия и онкология, 2011. – №3. – С. 64-67.
6. Draibe J. B. Embolization of a failed renal allograft is associated with higher allosensitization and worse graft outcome in subsequent kidney transplants / Draibe J. B., Gelpi R., Bestard O., Cruzado J. M., Melilli E., Barranco R., Grinyo J. // Bellvitge, Nephrology, L'hospitalet de Llobregat, Spain: The Transplantation Journal Website : 24th international Congress of the Transplantation Society. -Germany, Berlin 2012.
7. Ахтямов Р.Н. Рентгеноэндоваскулярная эмболизация артерий нефротрансплантата как этап трансплантатэктомии / Р.Н. Ахтямов, Курбангулов И.Р., Федоров С.В., Мухамедьянов И.Ф., Нуриахметов Р.Р. / Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т. 30, №4. – С. 80.
8. Samer, M. T. Allograft nephrectomy following kidney transplantation: experience with preoperative angiographic kidney embolization / M.T. Samer, Algeizawi , R.P. Singh, J. Zuckerman // American Journal of Transplantation. – 2010. - Vol. 10. – p. 251.

REFERENCES

1. Prokop M., Galanski M. Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body . Vienna, 2006, Vol. 2, 446 p. (In Eng.)
2. Prokop M., Galanski M. Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body. Vienna, 2006, Vol. 1, 384 p. (In Eng.)
3. Danovich G.M. Handbook of kidney transplantation. California, 2004. Vol. 3, 472 p. (In Eng.)
4. Pavlov V.N., Kurbangulov I.R., Zagitov A.R., Galimzyanov V.Z. Intestinal plastic repair of the urinary bladder and relative kidney transplantation. Urology, 2009, №1, p.68-69. (In Russ.)
5. Pavlov V.N., Kurbangulov I.R., Zagitov A.R., Galimzyanov V.Z., Smakov Sh. S., Kondratenko Ya. V. Surgical and aftercare results in end-stage chronic renal disease patients. Urology, 2011, № 3, p.64-67. (In Russ.)
6. Draibe J. B., Gelpi R., Bestard O., Cruzado J. M., Melilli E., Barranco R., Grinyo J. Embolization of a failed renal allograft is associated with higher allosensitization and worse graft outcome in subsequent kidney transplants. Bellvitge, Nephrology, L'hospitalet de Llobregat, Spain: The Transplantation Journal Website : 24th international Congress of the Transplantation Society. -Germany, Berlin 2012. (In Eng.)
7. Akhtyamov R.R., Kurbangulov I.R., Fedorov S.V., Mukhamedjanov I.F., Nuriakhmetov R.R. Roentgenoendovascular embolization of nephrotransplant arteries as a stage of transplanectomy. Perm medical journal, 2013, vol. 30, №4, p. 80. (In Russ.)
8. Samer M. T., Algeizawi, Singh R.P., Zuckerman J. Allograft nephrectomy following kidney transplantation: experience with preoperative angiographic kidney embolization . American Journal of Transplantation. 2010, Vol. 10, p. 251. (In Eng.)

М.В. Тимербулатов, Е.А. Грушевская, А.Р. Гафарова
**КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
 ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

В статье приводится описание нового метода определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Актуальность проблемы определяется необходимостью раннего назначения при гнойных заболеваниях и послеоперационных осложнениях антибиотиков, эффективных при идентифицированной микрофлоре у конкретного больного.

Для получения микробиологического заключения требуется обычно определенное время и первоначально назначается так называемая «стартовая» терапия антибиотиками последние могут быть неэффективными при данной инфекции. Предлагаемый метод позволяет количественно определить чувствительность микробов определенного вида к конкретному антибиотику (коэффициент k_a), а также при помощи второго коэффициента (k_g) определить долю микробов данной популяции, чувствительных к той или иной группе антибиотиков. Первый коэффициент (k_a) позволяет выбрать наиболее оптимальный антибиотик для конкретного больного, а второй коэффициент (k_g) - обозначить в медицинских организациях антибиотики резерва для снижения вероятности антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: микрофлора, гнойная инфекция, чувствительность к антибиотикам, количественная оценка антибиотикограмм.

M.V. Timerbulatov, E.A. Grushevskaya, A.R. Gafarova
**QUANTITATIVE EVALUATION OF ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY
 IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PURULENT INFECTION**

The article describes a new method for determining the sensitivity of microbes to antibiotics. The urgency of the problem is determined by the need for early prescribing in purulent diseases and postoperative complications of antibiotics effective for the identified microflora in a particular patient.

To obtain a microbiological conclusion, certain time is usually required and the so-called "starting" therapy with antibiotics is usually prescribed, the latter may be ineffective at this particular infection. The proposed method allows to calculate the sensitivity of microbes of a particular species to a specific antibiotic (coefficient k_a), and also using the second coefficient (k_g) - to determine the proportion of microbes of a given population that is sensitive to one or another group of antibiotics. The first factor k_a allows to choose the most optimal antibiotic for a particular patient, and the second k_g - to designate in the clinic, a medical organization antibiotics of reserve to reduce the likelihood of antibiotic resistance.

Key words: microflora, purulent infection, sensitivity to antibiotics, quantitative evaluation of antibioticograms.

В клинической практике при лечении больных с хирургической инфекцией, послеоперационными гнойно-септическими осложнениями исключительно важным является своевременное начало антибиотикотерапии препаратами, эффективными для каждого конкретного случая. В рутинной практике обычно пользуются правилами «стартовой» антибиотикотерапии (АБТ) по установленной частоте выявленной антибиотикочувствительности к определенным микробам или по тяжести гнойной инфекции. Часто эти правила выглядят довольно эмпирическими, такая АБТ нередко оказывается неэффективной в первые дни лечения до окончательной верификации микрофлоры, получения результатов антибиотикограммы (АБГ), и коррекция лечения проводится с опозданием, что снижает результаты АБТ. Второй серьезной проблемой является резкий рост антибиотикорезистентности, частой причиной которой является бессистемное, необоснованное назначение антибиотиков, когда всем больным с хирургической патологией назначаются новые антибиотики, что приводит к быстрой резистентности.

Такой подход к АБТ резко сокращает возможность сохранения и создания «анти-

биотиков резерва» в конкретной медицинской организации, что в последующем существенно затрудняет лечение больных с тяжелой хирургической инфекцией, в т.ч. сепсисом.

В настоящее время стали актуальными инфекции, ассоциированные с оказанием медицинской помощи (ИАМП или HAIS – Health care associated infection). Это инфекции, приобретенные пациентами в процессе лечения. ИАМП главным образом вызываются микроорганизмами, резистентными к часто используемым противомикробным препаратам, и характеризуются множественной лекарственной устойчивостью. Наиболее частый вид внутрибольничной инфекции – инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), особенно в странах со средним и низким уровнем дохода. ИОХВ затрагивают до 1/3 больных, перенесших хирургические вмешательства, и средний показатель составляет 11,8 на 100 операций (диапазон от 1,2 до 23,6) [1].

Существуют различные методы определения чувствительности микрофлоры к антибиотикам. Наиболее часто используется метод серийных разведений в плотных питательных средах [2]. Применяется также способ определения чувствительности к антибиотикам дис-

ко-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтона в соответствии со стандартами NCCLS, зоны задержки роста определяют на приборе «Озирис» с использованием экспертной программы, позволяющей учитывать минимальную ингибиторную концентрацию антибиотиков [3].

Для определения антибиотикочувствительности используются и физические методы анализа: способ флюоресцентного анализа для экспресс-диагностики антибиотикочувствительности микрофлоры путем анализа плазмы крови с применением лабораторно-диагностической установки «SpectroluxMB», при этом определяют способность микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности флюоресцировать под действием лазерного излучения в зависимости от их особенностей и активности физиологических процессов [4].

Недостатком указанных способов является то, что их результаты преимущественно качественного характера, что не позволяют получить достоверные количественные характеристики чувствительности к конкретному антибиотику, а также определить значимость доли микробов данной популяции, чувствительной к той или иной группе антибиотиков.

Целью исследования была разработка метода количественного определения антибиотикочувствительности (АБЧ) при лечении больных с гнойными заболеваниями и гнойно-септическими осложнениями после хирургических вмешательств.

Материал и методы

Проведено обследование 250 больных с гнойной инфекцией мягких тканей (n=198) и гнойно-септическими осложнениями после абдоминальных оперативных вмешательств (n=52). Обследование и лечение больных проводились в соответствии с протоколами и национальными клиническими рекомендациями для указанных заболеваний. Материал для микробиологических исследований забирали при выполнении оперативных вмешательств по поводу гнойной инфекции мягких тканей и при выявлении и устранении послеоперационных осложнений. В структуре гнойной инфекции мягких тканей основную часть составили больные с флегмоной, абцессами подкожной жировой клетчатки (180 больных – 90,9%), послеоперационными осложнениями – инфекции области хирургического вмешательства: у 38 больных (73,07%) – II степени, у 14 (26,9%) – III степени осложнений по классификации Dindo–Clavien (2004) [5].

Статистическая обработка результатов микробиологического исследования проводи-

лась с помощью компьютерной программы NNPRO (Pro-356, Россия), достоверность различий оценивали с помощью t-теста.

Результаты и обсуждение

Точное определение чувствительности микробов к антибиотикам – важнейший этап в лечении инфекции, определяющий результаты лечения и исходы тяжелой инфекционной патологии.

Нами для количественной оценки чувствительности микробов определенного вида к конкретному антибиотику предлагается рассчитывать коэффициент антибиотикочувствительности (k_a АБЧ), при этом мы пользовались разделением чувствительности к антибиотикам на 5 степеней (0; 1+; 2+; 3+; 4+), полученным по результатам антибиотикограмм (АБГ). Указанный коэффициент (k_a) вычисляли по следующей формуле:

$$k_a = \frac{\sum_{i=1}^n a_i}{n}$$

где k_a – искомый коэффициент; Σa_i – сумма степеней чувствительности всех исследований; n – число исследований.

В то же время, хотя и коэффициент k_a количественно характеризует антибиотикочувствительность, он не позволяет судить о значимости доли микробов данной популяции, чувствительной к той или иной группе антибиотиков. Знание данной закономерности является исключительно важным при назначении препарата во время «стартовой» АБГ.

Для решения данного вопроса нами предложено рассчитывать другой коэффициент (k_g) чувствительной доли микробов по следующей формуле:

$$k_g = \frac{\sum_{i=1}^n a_i \times 100}{n_0 \times 4}$$

где k_g – рассчитываемый коэффициент; Σa_i – сумма степеней чувствительности во всей группе; n_0 – число всех наблюдений (посевов); 4 – максимальная степень чувствительности.

При изучении результатов микробиологического исследования и АБГ у 250 больных с гнойными заболеваниями и гнойными ранами, послеоперационными гнойно-септическими осложнениями оказалось, что выделенная микрофлора часто мало- и слабочувствительна или нечувствительна ко многим антибиотикам за исключением карбенициллина (82%), аминогликозидов (84-92%), метрони-

дазола (73-87%), цефалоспоринов (81%), карбопенемов (83-89%) (см. таблицу).

Кроме того, степень АБЧ зависит от вида микроба: для кишечной палочки k_a составил в среднем 2,5 (диапазон 0,6-3,2), стафилококка золотистого – 1,9 (диапазон 1-3,66) и значительно ниже для синегнойной палочки – менее 1,0. Следовательно, по уровню k_a и результату идентификации микроба обоснованно можно выбрать наиболее эффективный антибиотик. По показателям второго коэффициента k_g можно определить также антибиотики (для «резерва»),

к которым чувствительна большая доля выделенных микробов (например, цефалоспорины, карбопенемы, метронидазол и др.), в то же время антибиотики резерва должны быть указаны отдельно для определенных штаммов бактерий.

Таким образом, предлагаемый способ определения антибиотикочувствительности позволяет провести количественный анализ чувствительности к конкретному антибиотику и определить значимую долю микрофлоры популяции, чувствительной к той или иной группе антибиотиков.

Таблица

Антибиотики/ коэффициенты		Показатели чувствительности микрофлоры к антибиотикам							
		Вид микрофлоры							
		Esche- richia coli	Proteus vulgaris	Pseudo- monas aeru- ginosa	Staphilo- coccus aureus	Staphilococ- cus epider- malis	Strepto- coccus sp.	Enterobac- teriaceae	Klebsiella, anaerobes
Карбеницил- лин	k_a	3	1	1	2,33	1,2	2	1,3	-
	k_g	75	25	25	58,3	30	50	33,3	-
Гентамицин	k_a	3,26	2,2	1,25	3,66	2	3	1,3	4
	k_g	86,1	55	31,2	91,6	50	75	33,2	100
Левомецетин	k_a	1,55	-	0,5	2,16	1,4	4	1	2
	k_g	38,8	-	12,5	54,2	35	100	25	50
Метронидазол	k_a	3,1	2,5	1,8	1,33	1,4	-	3	2
	k_g	80,7	61,2	38	33,3	35	-	73	50
Метициллин	k_a	0,68	0,2	-	1,33	0,4	-	-	2
	k_g	18,1	15	-	33,3	10	-	-	50
Линкомицин	k_a	0,8	-	-	1,66	0,2	3	-	3
	k_g	18	-	-	41,7	5	75	-	75
Полимиксин	k_a	2,05	1	1,75	1	-	-	0,66	2
	k_g	51,4	25	43,5	25	-	-	16,6	50
Бензилпени- циллин	k_a	0,77	-	1,5	1,2	0,2	0,66	-	-
	k_g	19,4	-	37,5	30	5	16,6	-	-
Ампициллин	k_a	2,1	0,6	-	1,33	-	2,6	1,3	-
	k_g	51,4	15	-	33,3	-	66,7	33,2	-
Цефтриаксон	k_a	3,1	2,5	1,8	2,6	3,1	2,6	2,5	1,8
	k_g	80,7	61,2	38	66,7	8,07	66,7	61,2	38
Карбопенемы	k_a	3,2	2,6	2,3	3,3	3,5	2,6	2,7	2,3
	k_g	82,3	63,2	49	82,6	89	66,7	63,8	51

Примечание. (-) – исследование не проводилось; k_a - коэффициент антибиотикочувствительности; k_g – коэффициент чувствительной доли микробов к антибиотику.

Выводы

Предложенный метод количественного определения антибиотикочувствительности микроорганизмов позволяет более точно выявить степень чувствительности конкретного вида микробов к антибиотикам, а также оценить значимую долю микроорганизмов дан-

ной популяции, чувствительных к определенной группе антибиотиков.

Данный метод при лечении пациентов с гнойно-септическими заболеваниями и осложнениями может помочь при выборе антибиотиков для «стартовой» антибиотикотерапии и антибиотиков резерва для конкретного лечебного учреждения.

Сведения об авторах статьи

Тимербулатов Махмуд Вилевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timerm@yandex.ru.

Грушевская Екатерина Александровна – аспирант кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)246-53-81.

Гафарова Айгуль Радиковна – аспирант кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-54-57. E-mail: kaf-hirurg@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barden of endemic health-care associated infection in developing contries: systematic review and meta-analysis/ B. Allegranu // Lancet. – 2011. – № 377 (9761). P. 228-241.
2. Определение чувствительности возбудителей опасных бактериальных инфекций (чума, сибирская язва, холера, туляремия, бруцеллез, сеп, мелиоидоз) к антибактериальным препаратам: методические указания. - М. 2009. – 23 с.
3. Бактеремия госпитального периода после кардиохирургических операций / Н. И. Габриэлян [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2015. - № 5. – С. 17-21

4. Гостищев, В. К. Применение метода флюоресцентного анализа для экспресс-диагностики антибиотикочувствительности микрофлоры у больных с абдоминальной инфекцией / В. К. Гостищев, В. А. Хоменко, А. Г. Кузьмина // *Лазерная медицина*. – 2013. – № 17(3). – С. 44-48.

REFERENCES

1. Allegranzi B. Barden of endemic health-care associated infection in developing contries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011; 377 (9761): 228-241. (in Eng)
2. Determination of the sensitivity of pathogens of dangerous bacterial infections (plague, anthrax, cholera, telyaremia, brucellosis, sap, melioidosis) to antibacterial drugs. Methodical instructions. MU 42 2495-09. Moscow, 2009, 23 p. (in Russ)
3. Gabrielyan N.I., Gorskaya E.M., Drabkina I.V., Sevastyanova O.A. et al. Bacteremia of the hospital period after cardiac surgery. *Russian medical journal*. 2015, vol. 5, p. 17-21(in Russ)
4. Gostishchev V.K., Khomenko V.A., Kuzmina A.G. Application of the fluorescence analysis method for express diagnostics of antibiotic susceptibility of microflora in patients with abdominal infection. *Laser medicine*, 2013, vol. 17 (3), p. 44-48. (in Russ)

УДК 616 – 007.15

© Р.М. Гарипов, Д.И. Ибашев, Н.С. Пунгина, 2018

Р.М. Гарипов¹, Д.И. Ибашев², Н.С. Пунгина²

СЛУЧАЙ ИСТИННОГО «ДУКТУЛЯРНОГО» УДВОЕНИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

¹ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ МЗ РБ «Бирская центральная районная больница», г. Бирск

Частота удвоений желчного пузыря (ЖП) составляет 1:4000. Так называемый дуктулярный пузырь представляет собой вариант истинного удвоенного желчного пузыря. Одновременно существует два полностью сформированных органа, обычно питающиеся двумя пузырными артериями. Пузырные протоки обычно самостоятельно открываются в общий печеночный проток. В литературе приводятся наблюдения формирования конкрементов в одном или одновременно в двух ЖП с развитием острого калькулезного холецистита.

В статье представлен случай успешного лечения редкой врожденной аномалии билиарной системы, истинного «дуктулярного» удвоения желчного пузыря.

Ключевые слова: аномалии желчного пузыря, удвоение.

R.M.Garipov, D.I. Ibashev, N.S. Pungina

A CASE OF TRUE "DUCTULAR" DOUBLING OF THE GALLBLADDER

Doubling of the gallbladder occurs in 1 case per 4000. The so-called "ductular" gallbladder is a variant of doubling gallbladder. There are two completely formed organs, nourished by two cystic arteries. Literature data present observations of calculus formation in one or simultaneously 2 gallbladders with the development of acute calculous cholecystitis.

The paper presents a case of successful treatment of rare congenital malformation of biliary system, true "ductular" doubling of the gallbladder.

Key words: anomalies of the gallbladder, doubling.

Частота удвоений желчного пузыря (ЖП) составляет 1:4000 [1,2]. Простейшая форма удвоения представляет собой полость желчного пузыря, разделенную продольной перегородкой до шейечного отдела. Во многих случаях перегородка продолжается в шейку и пузырный проток. Различают разделенный, двудольчатый желчный пузырь, характеризующийся общей шейкой для двух отдельных камер. Дренирование обычно осуществляется через один единственный или двойной пузырный проток. Описано слияние отдельных пузырных протоков перед впадением в общий желчный проток [3]. Для этих форм удвоения необязательно наличие двух пузырных артерий. Так называемый дуктулярный пузырь представляет собой вариант истинного удвоенного желчного пузыря. Одновременно существует два полностью сформированных органа, обычно питающиеся двумя пузырными артериями. Пузырные протоки обычно самостоятельно открываются в общий печеночный проток.

В литературе приводятся наблюдения формирования конкрементов в одном или одновременно в двух ЖП с развитием острого калькулезного холецистита.

Представляем наблюдение больной с полным «дуктулярным» удвоением желчного пузыря.

Больная С., 48 лет, поступила в хирургическое отделение 26.12.16 г. в экстренном порядке через 2-е суток от начала заболевания с жалобами на боли в правом подреберье с иррадиацией в лопаточную область, многократную рвоту, горечь во рту.

Anamnesis vitae. Соматически здорова. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Травм, гемотрансфузий не было. Аллергологический анамнез неотягощен. Вредные привычки отрицает.

Anamnesis morbi. В течение последнего года беспокоили периодические боли в правом подреберье. Больная ранее не обследовалась. 24 декабря 2016 года появились острые

боли в правом подреберье, многократная рвота, повышение температуры до 37,5°. Доставлена в центральную районную больницу по линии скорой медицинской помощи. При поступлении состояние средней тяжести. Телосложение нормостеническое. Температура тела 37,2°. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Язык влажный, обложен коричневатым налетом. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Сердце: тоны ритмичные, шумы не выслушиваются. Пульс удовлетворительных свойств, 72 удара/мин. Живот умеренно вздут, напряжен в эпигастральной области и правом подреберье. Перистальтические шумы единичные, равномерные во всех отделах. Положительные симптомы Кера, Ортнера, Мюсси-Георгиевского положительные.

Данные лабораторных исследований – ОАК от 26.12.16 г.: эр. – $4,4 \times 10^{12}/л$; Нб – 119 г/л; лейкоц. – $8,4 \times 10^9/л$; тромбоциты – $279 \times 10^9/л$; СОЭ – 18 мм/ч. Б/х крови: общ. белок – 68 г/л; общ. билирубин – 22,5 мкмоль/л; АСТ 448,9 ед/л; АЛТ 993,0 ед/л. УЗИ органов брюшной полости: определяется двухконтурная тень в зоне желчного пузыря размерами 11,0×4,0 и 5,5×3,0 см, толщиной стенок до 5 мм, содержимое – множественные конкременты диаметром от 5 до 10 мм с акустической тенью в зоне удвоенных контуров желчного пузыря. Холедох до 7 мм, в просвете конкремент диаметром 6 мм с акустической тенью. После предоперационной подготовки в течение 12 часов больная оперирована. Диагноз до операции: удвоение желчного пузыря (?). Желчнокаменная болезнь. Острый калькулезный холецистит. Холедохолитиаз.



Рис. Удаленный удвоенный желчный пузырь

27.12.16 г. под интубационным наркозом выполнена трансректальная мини-

лапаротомия справа. При ревизии подпеченочного пространства обнаружены два желчных пузыря размерами 11,0×4,0×4,0 см и 5,5×3,0×3,0 см. Каждый из пузырей имел собственный пузырный проток 2,5 и 2,0 мм, эти протоки соединялись в общий пузырный проток (см. рисунок). Диаметр общего пузырного протока 3,5 мм, длина 25 мм.

Диаметр общего желчного протока 7 мм, стенка утолщена до 2 мм, пальпаторно в протоке определялся одиночный конкремент до 6 мм. Выполнена холецистэктомия двух желчных пузырей единым блоком «от шейки» с перевязкой общего пузырного протока и двух отдельных ветвей пузырной артерии. Произведена продольная супрадуоденальная холедохотомия длиной 15 мм, удален конкремент диаметром 6 мм, проведены интраоперационная холедохоскопия и калиброванным зондом диаметром 2,5 мм определена проходимость терминального отдела холедоха. Холедох дренирован по Керу. В подпеченочное пространство установлен контрольный хлорвиниловый дренаж диаметром 8 мм, который выведен через отдельный прокол передней брюшной стенки по средне-подмышечной линии. Операционная рана послойно ушита.

Макропрепарат. Два желчных пузыря размерами 5,5×3,0×3,0 см и 11,0×4,0×4,0 см соединены пузырными протоками в общий желчный проток. В просвете первого пузыря 5 конкрементов, второго пузыря – 7 конкрементов диаметром от 0,3 см до 1,0 см. Стенки обоих желчных пузырей утолщены до 5 мм, в области шейки определяется фибриновый налет.

Диагноз после операции: Врожденная аномалия развития желчевыводящих путей. Истинное «дуктулярное» удвоение желчного пузыря. Желчнокаменная болезнь. Острый флегмонозный калькулезный холецистит обоих желчных пузырей. Холедохолитиаз.

Гистологическое заключение. Истинное удвоение желчного пузыря. Острый флегмонозный калькулезный холецистит.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренаж холедоха удален на 12-е сутки после проведенной контрольной фистулографии. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 14-е сутки. Осмотрена через 4 недели после выписки, жалоб не предъявляет.

Сведения об авторах статьи:

Гарипов Рим Мухарямович – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347)255-57-54. E-mail: garipoff.rim@yandex.ru.

Ибашев Дмитрий Ишмаевич – зав. хирургическим отделением ГБУЗ МЗ РБ «Бирская центральная районная больница». Адрес: 452450, г. Бирск, ул. Коммунистическая, 120. Тел./факс: 8(34784)2-29-78.

Пунгина Наталья Сергеевна – врач-хирург ГБУЗ МЗ РБ «Бирская центральная районная больница». Адрес: 452450, г. Бирск, ул. Коммунистическая, 120. Тел./факс: 8(34784)2-29-78.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казьмин, И.А. Удвоение желчного пузыря / И.А. Казьмин, А.А. Ложкевич // Хирургия. – 2003. – № 9. – С. 48-49.
2. Кочергин, В.Н. Случай двойного желчного пузыря // Вестник хирургии. – 1960. – № 11. – С. 15-16.
3. Быстров, С.А. Острый гангренозный калькулезный холецистит при удвоении желчного пузыря / С.А. Быстров, Б.Н. Жуков // Хирургия. – 2011. – № 1. – С. 66-67.

REFERENCES

1. Kaz'min I.A., Lozhkevich A.A. Udvoenie zhelchnogo puzyrya (Doubling the gallbladder). Khirurgiya. 2003, № 9, p. 48-49.
2. Kochergin, V.N. Sluchay dvoynogo zhelchnogo puzyrya (Case of double gallbladder). Vestnik khirurgii. 1960, № 11, p. 15-16.
3. Bystrov S.A., Zhukov B.N. Ostryy gangrenoznyy kal'kuleznyy kholetsistit pri udvoenii zhelchnogo puzyrya (Acute gangrenous calculous cholecystitis at gallbladder doubling). Khirurgiya. 2011, № 1, p. 66-67.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 617-022-089.168.1-06:616.94-084
© Коллектив авторов, 2018

Ш.В. Тимербулатов¹, Р.М. Гарипов¹, М.В. Тимербулатов¹,
Э.Н. Гайнуллина¹, А.М. Саргсян², Е.А. Грушевская¹
**ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ.
ЧАСТЬ II**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи», г. Уфа

Инфекции, ассоциированные с оказанием медицинской помощи (ИАМП), или внутрибольничные инфекции (ВБИ) (Healthcare associated infections – HAIS) – это инфекции, приобретённые пациентами в процессе лечения и ухода. Инфекционное поражение области хирургического вмешательства (ИОХВ, SSI – Surgical site infection) по данным ВОЗ – наиболее частый вид внутрибольничной инфекции (ВБИ) в странах со средним уровнем дохода. ИОХВ встречается у 1/3 больных, перенесших хирургические вмешательства. В обзоре приводятся данные об эпидемиологии и распространённости ИОХВ, а также описываются методы предоперационной профилактики.

Ключевые слова: инфекционные осложнения, хирургия, профилактика.

Sh.V. Timerbulatov, R.M. Garipov, M.V. Timerbulatov,
E.N. Gainullina, A.M. Sargsyan, E.A. Grushevskaya

PREVENTION OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN SURGERY. PART II

Infections associated with health care (IASC) or nosocomial infection (NI) (Healthcare associated infections – HAIS) are infections acquired by patients during treatment and medical care. Surgical site infections (SSI), according to WHO are the most frequent type of nosocomial infection in countries with middle income. SSI is found in 1/3 of patients after surgical intervention. The review provides data about the epidemiology and prevalence of SSI and describes methods of preoperative prevention.

Key words: infectious complications, surgery, prevention.

Обработка операционного поля

Эндогенные бактерии на коже пациента считаются основным источником патогенных микроорганизмов, вызывающих ИОХВ [1]. Для подготовки хирургического участка кожи обычно используют спиртосодержащие препараты, содержащие антисептические средства, такие как хлоргексидина глюконат (ХГГ) или йод. Для подготовки кожи пациентов и снижения инфекционных осложнений рекомендуются спиртовые антисептические растворы с ХГГ. В снижении риска ИОХВ отмечено значительное преимущество использования ХГГ на спиртовой основе по сравнению с водным раствором поливинилпирролидон йода (PVP-I). В большинстве исследований использовали изопропиловый спирт в концентрации 70-74%, концентрация соединений йодофора варьировала от 0,7 до 10%, а ХГГ – от 0,5 до 4% [1, 2] Большинство авторов рекомендуют 2% ХГГ – раствор на 70% изопропиловом спирте. Необходимо подчеркнуть, что эти рекомендации не основаны на систематическом обзоре или метаанализе или тщательной оценке качества имеющихся доказательств.

В 17 рандомизированных контрольных исследованиях (РКИ) сравнивались антисептические агенты (PVP-I и ХГГ) в водном или спиртосодержащем растворах по их влиянию

на частоту инфекционных осложнений (ИО) и ИОХВ-ассоциированную смертность [3-10]. Сравнивались следующие варианты:

1. Спиртовые антисептические средства и водные растворы: ХГГ на спиртовой основе и PVP- I в водном растворе; PVP- I на спиртовой основе и PVP- I в водном растворе.

2. ХГГ и PVP- I на спиртовой основе.

Для снижения риска ИОХВ спиртосодержащие антисептические растворы в целом являются более эффективными по сравнению с водными растворами (OR:0,60; 95% ДИ:0,45-0,78). Показано значительное снижение риска ИОХВ при использовании ХГГ на спиртовой основе по сравнению с PVP- I на водной основе (OR:0,58; 95% ДИ:0,42-0,80). Полученные данные, соответствующие умеренному качеству доказательств, также показали существенную разницу при использовании ХГГ на спиртовой основе по сравнению с PVP-I на водной основе для снижения ИОХВ (OR:0,65; 95% ДИ:0,47-0,90). Значительной разницы между результатами применения PVP- I на спиртовой основе по сравнению с PVP- I на водной основе выявлено не было (OR:0,61; 95% ДИ:0,19-1,02). Хотя препараты ХГГ стоят дороже, но они позволяют снизить частоту ИОХВ до 36%, что обуславливает экономическую целесообразность их приобретения [11].

Пленкообразующие стерильные герметики на основе цианоакрилатных герметиков обычно применяются в качестве дополнительной меры после стандартной подготовки кожи операционного поля до разреза. С целью сокращения ИОХВ антимикробные герметики не рекомендуется использовать в послеоперационном периоде. Кроме того, герметики вызывают аллергические реакции и раздражение кожи [13]. Нет данных о снижении ИОХВ при использовании антимикробных герметиков кроме наличия изменений в бактериальной колонизации.

В 8 РКИ и 1 проспективном квазирандомизированном исследованиях проведен анализ результатов лечения 1974 пациентов для изучения частоты ИОХВ и ИОХВ-связанной смертности в двух группах с применением антимикробного герметика для подготовки кожи и без такового [14-20]. Разницы в частоте инфицирования ран - ИОХВ в исследуемых группах выявлено не было (OR:0,69; 95% ДИ:0,38-1,25) (очень низкое качество доказательств), не выявлена также зависимость показателей ИОХВ-ассоциированной смертности от применения данных препаратов.

В некоторых исследованиях было отмечено раздражение кожи при использовании антимикробных герметиков, поскольку их частицы на некоторое время остаются на коже [21,22].

Кроме того, антимикробные герметики ограниченно применяются в странах с низким и средним доходом населения, что обусловлено их стоимостью [23].

Обработка рук хирурга

Обработка рук хирурга выполняется путем мытья подходящим противомикробным раствором и водой или с использованием подходящих спиртосодержащих растворов (АВНН – alcohol-based hand rub) перед надеванием стерильных перчаток. Обработка рук хирурга является крайне важной для минимально возможного загрязнения операционного поля, особенно в случае прокола стерильных перчаток во время оперативных вмешательств. Имеются исследования, в которых показана прямая зависимость профилактики ИОХВ с использованием АВНН и противомикробного мыла и воды при подготовке рук хирурга.

Клинические испытания не показали существенной разницы между обработкой рук спиртовым раствором РВП- I, ХГГ или просто мылом. Руки хирурга должны обрабатываться до входа в операционный зал. Руки хирурга

должен мыть в течение 2-5 минут, если качество воды не гарантировано, то рекомендуется мыть руки антисептическими растворами (АВНН). При применении АВНН перед нанесением препаратов (антисептика) в течение 1,5 минуты руки хирурга должны быть полностью сухими.

В 3-х РКИ и 3-х обсервационных исследованиях изучено влияние методов обработки рук хирурга на частоту ИОХВ [24-29]. При сравнении применения АВНН с мытьем рук антимикробным мылом, содержащим 4% РВП- I или 4% ХГГ, различий в частоте ИОХВ не было выявлено [25].

В Кокрановском обзоре 2009 г. приведены результаты изучения влияния использования двойных перчаток на частоту ИОХВ или инфекций, передающихся через кровь пациентам или членам хирургической бригады [108]. Нет прямых доказательств, что дополнительные двойные перчатки уменьшают инфицирование пациентов. Внешние плетеные перчатки и перчатки-вкладыши значительно уменьшают частоту повреждения перчаток. При использовании хирургами двойных перчаток также отмечено сокращение повреждений перчаток [190]. Большинство хирургов предпочитают двойные перчатки для защиты рук от травм острыми предметами и/или распространения инфекции. Рекомендуется чаще менять внешние перчатки. Во время операции перчатки после их обработки спиртовыми и другими растворами не должны использоваться повторно.

Питательные смеси для энтерального питания

Качество питания пациента может влиять на его иммунную систему [30]. При изменениях иммунитета больные становятся более восприимчивыми к послеоперационной инфекции [31, 32]. Имеются данные об использовании для энтерального питания питательных смесей, содержащих аргинин, глутамин, омега-3 жирные кислоты и нуклеотиды, с целью предупреждения ИОХВ у больных с пониженной массой тела (условные рекомендации, очень низкое качество доказательств). Чаще ИОХВ наблюдаются при крупных хирургических вмешательствах (особенно в онкологии и сердечно-сосудистой хирургии) у больных с ИМТ < 18,5 кг/м² и массой тела на 15-20% ниже нормы согласно их росту и возрасту. Эти показатели обуславливают удлинение сроков восстановления и стационарного лечения, более высокие показатели осложнений и смертности, расходов на лечение [31-35]. Иммуномодуляция может быть реализо-

вана путем использования конкретных видов питательных смесей [30,31,36].

Хирургические вмешательства также вызывают изменения метаболизма белков, отрицательный азотистый баланс, изменения в структуре белков крови. Нутритивная поддержка используется как средство для увеличения белка и калорий в послеоперационном периоде путем применения конкретных аминокислот, антиоксидантов и противовоспалительных питательных веществ [37, 38].

В настоящее время согласованных рекомендаций по оптимальным срокам и дозировкам питательных веществ мало, а для профилактики ИОХВ официальных рекомендаций не существует. Проведено 8 РКИ и 2 обсервационных исследования с участием 1434 пациентов. В этих исследованиях сравнивали использование питательных смесей (содержащих различные сочетания аргинина, глутамина, омега-3 жирные кислоты, нуклеотидов) со стандартным питанием [39-43]. Полученные результаты (очень низкое качество доказательств) показали преимущество питательных смесей по сравнению со стандартным питанием в снижении риска хирургической инфекции (OR:0,53; 95% ДИ:0,30-0,91 для РКИ и OR:0,07; 95% ДИ:0,01-0,53 для обсервационных исследований).

В других 5 РКИ и в 1 обсервационном исследовании [44-47] изучили применение питательных смесей (аргинин, глицин или аминокислоты с разветвленными цепями) при операциях по поводу рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, заболеваний сердца. Авторы показали, что применение питательных смесей любых вариантов не снижало риска ИОХВ по сравнению со стандартным питанием (OR:0,61; 95% ДИ:0,13-2,79 для РКИ, OR:0,29; 95% ДИ:0,06-1,39 для обсервационных исследований). Публикации, посвященные влиянию нутритивной поддержки на ИОХВ-связанную смертность, отсутствуют.

Иммунодепрессивные препараты

Препараты иммуносупрессивного действия могут привести к нарушению процесса заживления ран и повышать риск развития инфекционных осложнений [48]. С другой стороны, прекращение приема этих препаратов может вызвать обострение заболевания, а при длительном перерыве вызвать образование антител и впоследствии уменьшить эффект иммуносупрессии [49].

Ряд исследователей полагают, что если это возможно, то лучше избегать применения иммунодепрессивных препаратов в послеоперационном периоде [50]. Хотя эти рекоменда-

ции не основаны на систематическом обзоре литературы и метаанализе или строгой оценке качества доказательств.

Таким образом, предлагается не прерывать прием иммуносупрессивных препаратов до операции с целью профилактики инфекционных осложнений (условные рекомендации, очень низкое качество доказательств).

Оксигенация

При хирургических вмешательствах под эндотрахеальным наркозом больные должны получать кислород (FiO₂) из вдыхаемой смеси до 80% интраоперационно и, если это возможно, 2-6 часов после операции для снижения риска интраоперационных осложнений (сильная рекомендация, умеренное качество доказательств).

Показано отсутствие разницы в частоте лечения осложнений или других неблагоприятных событий при применении кислорода во время и после операции. Следует иметь в виду неблагоприятное воздействие гипероксемии, в частности у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Есть доказательства того, что оптимизация кровотока в области хирургического разреза уменьшает риск ИОХВ [51].

Начиная с 2000 года были опубликованы результаты исследований, которые показали снижение уровня ИОХВ под влиянием использования высокого уровня FiO₂ в периоперационном периоде. Данное явление может быть объяснено двумя процессами [52]: система защиты организма дополнительно усиливается за счет высокого парциального давления O₂, в частности за счет окислительного потенциала нейтрофилов [53]; в инфицированных тканях установлено значительное снижение pO₂ по сравнению с неинфицированными [52,54].

О послеоперационной оксигенации имеются отдельные сообщения и рекомендации, в частности поддерживать насыщение гемоглобина кислородом на уровне 95% [55, 56]. Некоторые авторы рекомендуют проводить дополнительную оксигенацию во время и сразу после операции при механической вентиляции [148], что может улучшить выживаемость больных [58], хотя в другом исследовании разницы в выживаемости выявлено не было [59]. Преимущество гипероксигенации в снижении инфекционных осложнений проявляется при нормотермии и нормоволемии (OR:0,72; 95% ДИ:0,55-0,94).

Гипотермия

Гипотермия – это снижение температуры тела ниже 36°C во время и после хирурги-

ческого вмешательства в течение более двух часов [60]. Потеря тепла компенсируется за счет сокращения кровотока через кожу и увеличения выделения тепла главным образом путем стимулирования мышечной деятельности (дрожь) и увеличения основного обмена. На периферии тела температура может быть на 2-4°C ниже, чем в центральных органах.

Воздействие холодного воздуха операционной и анестезия-ассоциированное угнетение терморегуляции являются основными причинами гипотермии. Поэтому рекомендуется использование утепляющих обогревающих устройств в операционной для обогрева пациента во время операции в целях снижения риска ИОХВ. Однако повышение температуры воздуха в операционной создает дискомфорт для медперсонала (потливость хирурга), поэтому обосновано применение обогрева больного (матрас для больных с обогревом). Кроме перечисленных причин гипотермии больных способствует внутривенное введение холодных растворов, ирригационных жидкостей. Седативные средства и средства для наркоза подавляют нормальный ответ больного на холод, что приводит к увеличению притока крови к периферии и увеличению потери тепла [61]. Гипотермия способствует замедлению заживления ран, нарушению деятельности сердца, метаболизма препаратов и коагулопатии [62-64]. Тем не менее не показано, что кратковременное обогревание снижает риск развития ИОХВ [65].

Активное согревание сокращает время достижения состояния нормотермии. Мониторинг температуры как правило выполняется неинвазивно – во рту или ушах, что снижает точность измерения. Наиболее приемлемым является измерение в носоглотке, пищеводе, мочевом пузыре [66].

В двух РКИ, включающих исследование 478 пациентов, показан результат применения согревания больных и его влияния на частоту инфекционных осложнений [67,68]. Согревание больных имеет значительные преимущества в снижении риска ИОХВ (OR:0,33; 95% ДИ:0,17-0,62). В конечном итоге использование согревания операционных снижает риск неблагоприятных исходов и расходы больницы [69-71].

Гипергликемия

Во время и после операции у больного происходит повышение уровня глюкозы в крови из-за хирургического стресса. Хирургические вмешательства вызывают стрессовый ответ, который приводит к выбросу метаболических гормонов и торможению инсули-

на. Кроме того, хирургический стресс влияет на β -клетки поджелудочной железы, что снижает уровень инсулина в плазме крови. Гипергликемия связана с повышенным риском развития ИОХВ, других осложнений, смертности и более высокими расходами на лечение [72-75].

Целевым уровнем глюкозы во время операции считали ее уровень в крови < 110 мг/дл (6,1 ммоль/л), верхний предел целевого уровня 110-150 мг/дл (6,1-8,3 ммоль/л). При интраоперационном мониторинге глюкозы используются в/в, п/к, а в некоторых исследованиях непрерывное введение инсулина [76-78].

Инфузионная терапия

Для уменьшения риска ИОХВ рекомендуется целенаправленная инфузионная терапия (условная рекомендация, низкое качество доказательств). Перегрузка инфузионными растворами и гиповолемия могут привести к увеличению смертности и осложнений [79, 82-84]. Физиологический эффект инфузионной терапии может различаться в зависимости от таких факторов, как хирургический стресс, нормотермия, оксигенация тканей. Важным является наличие алгоритма инфузионной терапии для конкретной цели.

Заживление ран и устойчивость к инфекции зависят от напряжения O_2 в тканях. Достаточная оксигенация имеет важное значение для синтеза коллагена и заживления ран [80] и повышается при адекватной артериальной оксигенации. В идеале периоперационная инфузионная терапия предотвращает тканевую гипоксию путем максимального сердечного выброса, таким образом улучшается тканевая оксигенация.

Оба режима инфузии – перегрузка (гиперволемиа) и гиповолемия – связаны с повышением смертности и осложнений, гиперволемиа приводит к снижению напряжения O_2 в мышцах. Хирургическая травма приводит к системной воспалительной реакции, а последняя в свою очередь – к переходу жидкости во внесосудистое пространство. При выраженной секвестрации жидкости может произойти общий отек, что уменьшает оксигенацию тканей и препятствует их заживлению. С другой стороны, гиповолемия приводит к артериальной и тканевой гипоксии за счет снижения сердечного выброса. Для контроля нормоволемии во время операции используют показатели почасового диуреза, сывороточных маркеров или показатели сердечного выброса или сердечный индекс.

Целенаправленная интраоперационная инфузионная терапия способствует снижению

риска развития ИОХВ (OR:0,24; 95% ДИ: 0,4-0,52) [81,82]. В другом исследовании не было показано преимуществ данной инфузионной терапии (OR:6,20; 95% ДИ:0,68-56,56) [83].

Протекторы для ран

Для снижения риска ИОХВ рекомендуется использование устройств – протекторов для ран (УПР) при чистых, условно чистых, загрязненных и грязных хирургических вмешательствах (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств) [85-91]. УПР (как правило одноразовое) включает одинарное или двойное резиновое кольцо, которое надежно защищает края операционного доступа без необходимости отграничения салфетками, полотенцами и ретракторами. Одно- и двухслойное УПР имеет преимущества для снижения частоты инфицирования ран по сравнению со стандартными общепринятыми методами защиты ран. Доказательств преимуществ двухслойного по сравнению с однослойным УПР нет (результаты метарегрессивного анализа показали незначительную разницу – P=0,107).

Орошения операционной раны

Некоторые исследования показали эффективность орошения операционной раны водным раствором PVP-I для снижения риска инфицирования по сравнению с орошением физиологическим раствором [92-95]. Однако *in vitro* показано потенциально токсическое действие PVP-I на фибробласты, мезотелий и заживление ран [100,101].

Интраоперационная ирригация поперечным потоком раствора по всей поверхности открытой раны для достижения гидратации широко практикуется для предотвращения хирургических инфекций [96-98]. Ирригация раны призвана действовать в качестве механического очищения путем удаления остатков тканей, бактерий, экссудата, выполняющая функции антибактериального агента. До 97% хирургов пользуются интраоперационной ирригацией ран [96]. Некоторые авторы рекомендуют проводить ирригацию антисептическими растворами (уровень доказательности класс II) [99].

Показаны преимущества ирригации струей физраствора под давлением для уменьшения риска ИОХВ по сравнению с обычным промыванием при операциях I–III типов.

В настоящее время нет достаточных оснований за или против орошения операционной раны солевым раствором до ее закрытия для предотвращения инфекционных хирургических осложнений. Использование антибиотиков для этих целей не рекомендуется. Про-

мывание брюшной полости при перитоните рассматривается как терапевтическое, а не профилактическое средство.

Применение отрицательного давления

Для профилактики хирургических инфекций рекомендуется применение отрицательного давления (ОД) в основном при закрытых хирургических доступах с высоким риском ИОХВ (условная рекомендация, низкое качество доказательств). Это касается ран с угнетением перфузии тканей из-за повреждения окружающих мягких тканей, при кровотечениях, гематомах, интраоперационном загрязнении. Устройства для создания ОД используются в основном в абдоминальной хирургии с отрицательным давлением от 75 до 125 мм рт. ст., продолжительность процедуры от 24 ч до 7 дней. Использование устройства для создания ОД способствует лучшему удалению патологических выделений, предотвращает инфицирование, в т.ч. от окружающей среды, при его применении раны меньше расходятся, но при этом отмечается появление волдырей, мацераций кожи [102].

ОД используется при открытых переломах [103], при применении метода «открытого» живота [104]. В целом отмечается низкий уровень доказательства пользы ОД в снижении риска ИОХВ при закрытых хирургических ранах по сравнению с обычными повязками (OR:0,56; 95% ДИ:0,32-0,96), но значительные преимущества – в абдоминальной хирургии (OR:0,31; 95% ДИ:0,19-0,49), кардиохирургии (OR:0,29; 95% ДИ:0,12-0,69), а также при чистых (OR:0,27; 95% ДИ:0,17-0,42) и условно грязных операциях (OR:0,29; 95% ДИ:0,17-0,50). Использование ОД может быть и экономически выгодным, что было показано проведенными исследованиями [105-107].

Условно патогенная флора

ИОХВ вызываются микроорганизмами, находящимися на коже пациента или в окружающей пациента среде. В обоих случаях микроорганизмы инфицируют хирургический инструментарий и операционную рану, особенно при грязных оперативных вмешательствах. Обычная практика заключается в смене хирургических инструментов, использовавшихся при выполнении загрязненных операций, на новый стерильный набор хирургических инструментов до закрытия раны [109-110].

Рекомендуется использование шовного материала с антимикробным покрытием с целью снижения риска ИОХВ независимо от вида операции (условная рекомендация, умеренный уровень доказательности), в частности покрытых триклозаном.

Шовный материал с антимикробным покрытием имеет значительные преимущества в снижении хирургической инфекции ран у пациентов, перенесших хирургические вмешательства, по сравнению с использованием шовного материала без покрытия. Эффект не зависит от типа шовного материала, вида хирургического вмешательства, класса загрязнения раны. Но триклозан может негативно влиять на заживление раны [111]. Триклозан (5-хлор-2,2,4-фенолдихлорфеноксид) – это бактерицидный агент широкого спектра, который 40 лет назад использовался в составе зубной пасты и мыла. Более весомые концентрации триклозана действуют бактерицидно, воздействуя на клеточную мембрану различных структур бактериальной цитоплазмы [112]. При более низких концентрациях триклозан действует бактериостатически, связываясь с эноил-ацил-редуктазой, продуктом Fab I гена и подавляя синтез жирных кислот [113,114]. Было показано сокращение числа бактерий *in vitro*, а также при раневых инфекциях у животных и в клинических исследованиях при использовании триклозана [115-117].

Разработаны некоторые новые антимикробные покрытия шовных материалов, однако о составе препаратов не сообщается [118,119]. Шовный материал с антимикробным покрытием наиболее эффективен в абдоминальной хирургии. Считается, что он не должен применяться регулярно в качестве стратегии для предотвращения ИОХВ [119]. Использование шовного материала с покрытием значительно снижает риск инфекционных осложнений (OR:0,62; 95% ДИ:0,44-0,88), но может увеличивать стоимость лечения одного пациента, при этом уменьшается средняя продолжительность его пребывания в стационаре и потенциальные расходы за счет снижения ИОХВ [120-122].

Повязки на раны

Предлагается не использовать какой-либо «передовой» перевязочный материал поверх стандартной повязки при закрытых хирургических ранах с целью предотвраще-

ния хирургической инфекции. К «передовым» перевязочным материалам относятся: гидроколлоидные, гидроактивные, содержащие серебро (металлическое или ионное) или полигексаметилгуанидин бигуаниды (PHMB). Указанные повязки не снижают риск ИОХВ по сравнению со стандартными (OR:0,80; 95% ДИ:0,52-1,23) [131] и в 2-3 раза дороже стандартных [133]. Однако гидроколлоидные повязки более удобны [132,133] в применении и обуславливают лучшие косметические результаты [134].

Антибиотикопрофилактика

Не рекомендуется применение пролонгированной антибиотикопрофилактики (АБП) в послеоперационном периоде для предупреждения риска хирургической инфекции.

Повторное интраоперационное введение антибиотиков показано, если продолжительность операции составляет более 2 периодов полураспада антибиотика или сопровождается большой кровопотерей [123-126].

Хотя в других исследованиях не было показано никаких преимуществ пролонгированной АБП [126,127].

Периоперационную АБП не следует продолжать в течение всего периода дренирования раны с целью профилактики ИОХВ. Дренаж ран рекомендуется удалять в течение от 12 ч до 5 дней после операции при объеме отделяемого менее 30-50 мл (на 2-10-е сутки). Обычно хирурги руководствуются рекомендациями английского хирурга Lawson Tait (1850): «Если есть сомнения – дренируй». Преимущества дренирования ставятся под сомнение [135,136], поскольку оно может отрицательно сказаться на состоянии анастомозов, вызывая инфекцию в области анастомоза, операционной раны [137,138].

Таким образом, применение современных антимикробных средств, в сочетании с другими методами позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений и летальность. Однако нерешенными остаются вопросы антибиотикорезистентности, которые требуют дальнейшего пристального изучения.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timersh@yandex.ru.

Гарипов Рим Мухарямович – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-54-57.

Тимербулатов Махмуд Вилевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timerm@yandex.ru.

Гайнуллина Эльза Нажиповна – аспирант кафедры хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kaf-hirurg@yandex.ru.

Саргсян Ани Мушеговна – врач-хирург отделения абдоминальной хирургии ГБУЗ РБ БСМП. Адрес: 450106, ул. Батырская, 39/2. Тел./факс: 8(347)255-54-57. E-mail: neon180590@mail.ru.

Грушевская Екатерина Александровна – аспирант кафедры хирургии с курсом эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)246-53-81.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paint-only is equivalent to scrub-and-paint in preoperative preparation of abdominal surgery sites. Ellenhorn J.D. [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2005; Vol. 201(5) p.:737-41.
2. Effect of pre-operative skin preparation on postoperative wound infection. Shirahatti R.G. [et al.] // *J. Postgrad. Med.* – 1993; Vol.:39(3) p.:134-6.
3. Segal C.G. Preoperative skin preparation of cardiac patients / Segal C.G., Anderson J.J. // *AORN J.* – 2002 – Vol.:76 (5) p.:821-8.
4. Rodrigues A.L. Incidence of surgical site infection with pre-operative skin preparation using 10% polyvidone-iodine and 0.5% chlorhexidine-alcohol / Rodrigues A.L., Simoes Mde L. // *Rev. Col. Bras. Cir.* – 2013 Vol.: 40(6) p.:443-8.
5. Minimizing wound contamination in a 'clean' surgery: comparison of chlorhexidine-ethanol and povidone-iodine. Sista S.C. [et al.] // *Chemotherapy.* – 2010. – Vol.:56(4) p.:261-7.
6. Comparison of the efficacy of chlorhexidine gluconate versus povidone iodine as preoperative skin preparation for the prevention of surgical site infections in clean-contaminated upper abdominal surgeries. Srinivas A. [et al.] // *Surg. Today* – 2014. – Vol.:45 p.:1378-84
7. Paocharoen V. Comparison of surgical wound infection after preoperative skin preparation with 4% chlorhexidine and povidone iodine: A prospective randomized trial. Paocharoen V., Mingmalairak C., Apisarnthanarak A. // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2009. – Vol.:92(7) p.:898-902.
8. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis / Darouiche R.O. [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol.:362 p.:18-26.
9. Efficacy of surgical preparation solutions in lumbar spine surgery / Savage J.W. [et al.] // *J. Bone Joint Surg. (Am).* – 2012 – Vol.:94 p.: 490-4.
10. A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery / Tuuli M.G. [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2016 – Vol.:374(7) p.: 647-55.
11. Systematic review and cost analysis comparing use of chlorhexidine with use of iodine for preoperative skin antisepsis to prevent surgical site infection / Lee I. [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2010. – Vol.:31(12) p.:1219-29.
12. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Mangram A.J. [et al.] // *Am. J. Infect. Control.* – 1999 – Vol.: 27(2) p.: 97-132; quiz 3-4; discussion 96.
13. Dohmen P.M. Impact of antimicrobial skin sealants on surgical site infections / Dohmen P.M. – *Surg. Infect. (Larchmt)* – 2014. – Vol.:15(4) p.:368-71.
14. Influence of preoperative skin sealing with cyanoacrylate on microbial contamination of surgical wounds following trauma surgery: a prospective, blinded, controlled observational study. Daeschlein G. [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2014 – Vol.: 29 p.: 274-8.
15. Microbial sealants do not decrease surgical site infection for clean-contaminated colorectal procedures. / Doorly [et al.] // *M. Tech. Coloproctol.* – 2015 – Vol.:19(5) p.:281-5.
16. Efficacy of teguseal for surgical skin preparation in children and adolescents undergoing scoliosis correction / Dromzee E. [et al.] // *Spine.* – 2012 – Vol.:37(21) p.:e1331-5.
17. Bacterial growth and wound infection following saphenous vein harvesting in cardiac surgery: a randomized controlled trial of the impact of microbial skin sealant / Falk-Brynhildsen K. [et al.] // *Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014 – Vol.:33(11) p.:1981-7.
18. Reduction of surgical site infection using a microbial sealant: a randomized trial / Iyer A. [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol.: 142(2) p.: 438-42.
19. Significant reduction in incidence of wound contamination by skin flora through use of microbial sealant / Towfigh S [et al.] // *Arch Surg.* – 2008 – Vol.: 143(9) p.: 885-91; discussion 91.
20. Cyanoacrylate skin microsealant for preventing surgical site infection after vascular surgery: a discontinued randomized clinical trial / Vierhout B.P. [et al.] // *Surg. Infect. (Larchmt).* – 2014 – Vol.: 15(4) p.: 425-30.
21. A randomized trial of a skin sealant to reduce the risk of incision contamination in cardiac surgery / von Eckardstein A.S. [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2011 Vol.: 92(2) p.: 632-7.
22. Roy P. Serious adverse events after microbial sealant application in paediatric patients / Roy P., Loubiere A., Vaillant T., Edouard B. // *Ann Pharm Fr.* – 2014 – Vol.: 72(6) p.: 409-14.
23. Cyanoacrylate microbial sealants for skin preparation prior to surgery / Lipp A. [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013 Vol: 8:CD008062.
24. WHO guidelines on hand hygiene in health care. Geneva: World Health Organization – 2009 - URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf (accessed 24 July 2016).
25. Clusterrandomized, crossover trial of the efficacy of plain soap and water versus alcohol-based rub for surgical hand preparation in a rural hospital in Kenya. Nthumba P.M. [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2010 – Vol.: (11) p.:1621-8.
26. Alcohol-based hand-rub versus traditional surgical scrub and the risk of surgical site infection: a randomized controlled equivalent trial / Al-Naami M.Y. [et al.] // *EWMA J.* – 2009 – Vol.: 9(3) p.:5-10.
27. Weight C.J. Avagard hand antisepsis vs. traditional scrub in 3600 pediatric urologic procedures / Weight C.J., Lee M.C., Palmer J.S. // *Urology* – 2010 – Vol.: 76(1) p.:15-7.
28. Clinical implementation of a scrubless chlorhexidine/ethanol pre-operative surgical handrub / Marchand R. [et al.] // *Can. Oper. Room. Nurs. J.* – 2008 – Vol.: 26(2) p.:21-2, 6, 9-2231.
29. Value of hand disinfection by rubbing with alcohol prior to surgery in a tropical setting / Adjoussou S. [et al.] // *Med. Trop.* – 2009 – Vol.:69(5) p.: 463-6.
30. Mainous M.R. Nutrition and infection / Mainous M.R., Deitch E.A. // *Surg Clin North Am.* -1994 – Vol.:74(3) p.: 659-76.
31. Culebras J.M. Malnutrition in the twenty-first century: an epidemic affecting surgical outcome. / Culebras J.M. // *Surg. Infect (Larchmt)* – 2013 Vol.: 14(3) p.: 237-43.
32. Waitzberg D.L., Ravacci G.R., Raslan M. Hospital hyponutrition / Waitzberg D.L., Ravacci G.R., Raslan M. // *Nutr Hosp.* – 2011 Vol.: 26(2) p.: 254-64.
33. Studley H.O. Percentage of weight loss: a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. 1936. / Studley H.O. // *Nutr. Hosp.* – 2001 Vol.: 16(4) p.:141-3; discussion 0-1.
34. Nutrition in the surgical patient: immunonutrition / Culebras-Fernandez J.M. [et al.] // *Nutr Hosp.* – 2001 Vol.: 16(3) p.: 67-77.
35. Fry D.E. Fifty ways to cause surgical site infections. *Surg. Infect.* // Fry D.E. // *Larchmt.* – 2011 – Vol.: 12(6) p.:497-500.
36. Di Carlo V. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. [et al.] // *Dig. Surg.* – 1999. – Vol.: 16(4) p.: 320-6.
37. Mazaki T., Ishii Y., Murai I. Immunoenhancing enteral and parenteral nutrition for gastrointestinal surgery: a multiple-treatments meta-analysis. / Mazaki T., Ishii Y., Murai I. // *Ann. Surg.* – 2015 – Vol.: 261(4) p.: 662-9.
38. The impact of perioperative glutamine-supplemented parenteral nutrition on outcomes of patients undergoing abdominal surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials / Yue C. [et al.] // *Am. Surg.* – 2013. – Vol.: 79(5) p.: 506-13.
39. The role of immunonutrition in gynecologic oncologic surgery / Celik J.B. [et al.] // *Europ. J. Gynaecol. Oncol.* – 2009 – Vol.: 30(4) p.: 418-21.
40. Reduced infections with perioperative immunonutrition in head and neck cancer: exploratory results of a multicenter, prospective, randomized, doubleblind study / Falewee M.N. [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2014 – Vol.: 33(5) p.: 776-84.

41. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer / Fujitani K. [et al.] // *Br. J. Surg.* - 2012 - Vol.: 99(5) p.: 621-9.
42. The immunomodulating enteral nutrition in malnourished surgical patients - a prospective, randomized, double-blind clinical trial / Klek S. [et al.] // *Clin. Nutr.* - 2011 - Vol.: 30(3) p.: 282-8.
43. Effect of preoperative oral immuneenhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomised placebo-controlled trial. / Tepaske R. [et al.] // *Lancet.* - 2001 - Vol.: 358(9283) p.: 696-701.
44. Immunoenhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a prospective, randomized clinical trial / Casas-Rodera P. [et al.] // *Nutr. Hosp.* - 2008 - Vol.: 23(2) p.: 105-10.
45. Randomized clinical trial with an enteral arginine-enhanced formula in early postsurgical head and neck cancer patients / de Luis D.A. [et al.] // *Europ. J. Clin. Nutr.* - 2004 - Vol.: 58(11) p.: 1505-8.
46. High dose of arginine enhanced enteral nutrition in postsurgical head and neck cancer patients. A randomized clinical trial. / De Luis DA. [et al.] // *Europ. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* - 2009 - Vol.: 13(4) p.: 279-83.
47. Effects of branched-chain amino acids-enriched nutrient support for patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma / Okabayashi T. [et al.] // *J. Gastroenterol Hepatol.* - 2008 - Vol.: 23(12) p.: 1869-73.
48. Berthold E. Continuation of TNF blockade in patients with inflammatory rheumatic disease. An observational study on surgical site infections in 1,596 elective orthopedic and hand surgery procedures / Berthold E., Geborek P., Gulfe A. // *Acta Orthop.* - 2013 - Vol.: 84(5) p.: 495-501.
49. Immunosuppressive therapy does not increase operative morbidity in patients with Crohn's disease / Bafford AC [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2013 - Vol.: 47(6) p.: 491-5.
50. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. / Anderson D.J. [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* - 2014 - 35(6) p.: 605-27.
51. Effects of supplemental oxygen and dexamethasone on surgical site infection: a factorial randomized trial double dagger / Kurz A. [et al.] // *Br. J. Anaesth.* - 2015 - Vol.: 115(3) p.: 434-43.
52. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. / Rodriguez P.G. [et al.] // *Dermatol Surg.* - 2008 - Vol.: 34(9) p.: 1159-69.
53. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms / Allen D.B. [et al.] // *Arch Surg.* - 1997 - Vol.: 132(9) p.: 991-6.
54. Hays R.C. PO₂, pH, and redox potential of experimental abscesses / Hays R.C., Mandell G.L. // *Proc. Soc. Exper. Biol. Medic. Soc.* - 1974 - vol.: 147(1) p.: 29-30.
55. Improving surgical site infection prevention practices through a multifaceted educational intervention / Owens P. [et al.] // *Ir. Med J.* - 2015 - Vol.: 108(3) p.: 78-81.
56. Guidelines: Prevention and treatment of surgical site infection: Summary of NICE guidance. / Leaper D. [et al.] // *BMJ.* - 2008 - Vol.: 337(7677) p.: 1049-51.
57. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. / Anderson D.J. [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* - 2014 - Vol.: 35(6) p.: 605-27.
58. Increased long-term mortality after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery: follow-up of a randomized clinical trial / Meyhoff C.S [et al.] // *Anesth. Analg.* - 2012 - Vol.: 115(4) p.: 849-54.
59. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. / Myles P.S. [et al.] // *Anesthesiology.* - 2007 - Vol.: 107(2) p.: 221-31.
60. Hall J.E. Textbook of medical physiology. 12th edition. / Hall J.E., Guyton A.C., editors. // London: Elsevier Saunders; - 2011.
61. Sessler D.I. Mild perioperative hypothermia. / Sessler D.I. // *New Engl. J. Med.* - 1997 - Vol.: 336(24) p.: 1730-7.
62. Sessler D.I. Physiologic responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. / Sessler D.I., Rubinstein E.H., Moayeri A. // *Anesthesiology.* - 1991 - Vol.: 75(4) p.: 594-610.
63. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. / Rajagopalan S. [et al.] // *Anesthesiology.* - 2008 - Vol.: 108(1) p.: 71-7.
64. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. / Leslie K. [et al.] // *Anesth Analg.* - 1995 - Vol.: 80(5) p.: 1007-14.
65. The effects of local warming on surgical site infection / Whitney J.D. [et al.] // *Surg. Infect. (Larchmt).* - 2015 - Vol.: 16(5) p.: 595-603.
66. Torossian A. Thermal management during anaesthesia and thermoregulation standards for the prevention of inadvertent perioperative hypothermia. / Torossian A. // *Best Pract. Res Clin. Anaesthesiol.* - 2008 - Vol.: 22(4) p.: 659-68.
67. Kurz A. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. Kurz A., Sessler D.I., Lenhardt R. *New Engl. J. Med.* - 1996 - Vol.: 334(19) p.: 1209-15.
68. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial. / Melling A.C. [et al.] // *Lancet.* - 2001 Vol.: 358(9285) p.: 876-80.
69. Perioperative cost-finding analysis of the routine use of intraoperative forced-air warming during general anesthesia. / Fleisher L.A. [et al.] // *Anesthesiology.* - 1998 Vol.: 88(5) p.: 1357-64.
70. Mahoney C.B. Maintaining intraoperative normothermia: a meta-analysis of outcomes with costs. / Mahoney C.B., Odom J. // *AANA J.* - 1999 - Vol.: 67(2) p.: 155-63.
71. Berry D. A clinical evaluation of the cost and time effectiveness of the ASPAN hypothermia guideline. / Berry D., Wick C., Magons P. // *J. Perianesth Nurs.* - 2008 - Vol.: 23(1) p.: 24-35.
72. Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients / Ata A. [et al.] // *Arch. Surg.* - 2010 - Vol.: 145(9) p.: 858-64.
73. Kao L.S. Glycemic control and prevention of surgical site infection. / Kao L.S., Phatak U.R. // *Surg. Infect. (Larchmt).* - 2013 - Vol.: 14(5) p.: 437-44.
74. Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. / Kotagal M. [et al.] // *Ann Surg.* - 2015 - Vol.: 261(1) p.: 97-103.
75. Stress hyperglycemia and surgical site infection in stable nondiabetic adults with orthopedic injuries / Richards J.E. [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* - 2014 Vol.: 76(4) p.: 1070-5.
76. Emam I.A. [et al.] // Our experience of controlling diabetes in the perioperative period of patients who underwent cardiac surgery. *Diabetes Res. Clin. Pract.* - 2010 - Vol.: 88(3) p.: 242-6.
77. Does continuous insulin therapy reduce postoperative supraventricular tachycardia incidence after coronary artery bypass operations in diabetic patients? / Kirdemir P. [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* - 2008 - Vol.: 22(3) p.: 383-7.
78. Intensive versus conventional glycemic control in patients with diabetes during enteral nutrition after gastrectomy / Yuan J. [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* - 2015 19(8):1553-8.
79. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. / Brandstrup B. [et al.] // *Ann. Surg.* - 2003 - Vol.: 238(5) p.: 641-8.
80. Supplemental intravenous crystalloid administration does not reduce the risk of surgical wound infection. / Kabon B. [et al.] // *Anesth Analg.* - 2005 - Vol.: 101(5) p.: 1546-53.
81. Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery / McKendry M. [et al.] // *BMJ.* 2004 - Vol.: 329(7460) p.: 258.

82. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. / Pearse R. [et al.] // Crit Care. - 2005 - Vol.: 9(6) p.: R687-93.
83. Intravenous fluid restriction after major abdominal surgery: a randomized blinded clinical trial. / Vermeulen H. [et al.] // Trials. - 2009 - Vol.: 10 p.: 50.
84. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. / Nisanevich V. [et al.] // Anesthesiology. 2005 - Vol.: 103(1) p.:25-32.
85. Ring drape do not protect against surgical site infections in colorectal surgery: a randomised controlled study / Baier P. [et al.] // Int. J. Colorectal. Dis. - 2012 Vol.: 27(9) p.: 1223-8.
86. Multicenter double-blinded randomized controlled trial of standard abdominal wound edge protection with surgical dressings versus coverage with a sterile circular polyethylene drape for prevention of surgical site infections: a CHIRNet trial (BaFO; NCT01181206). /Mihaljevic A.L. [et al.]// Ann Surg. - 2014 - Vol.: 260(5) p.: 730-7; discussion 7-9.
87. Impact of wound edge protection devices on surgical site infection after laparotomy: multicentre randomised controlled trial (ROSSINI Trial). / Pinkney T.D. [et al.] // BMJ. - 2013 - Vol.: 347 p.: f4305.
88. Use of an impervious wound-edge protector to reduce the postoperative wound infection rate / Redmond H.P. [et al.] // Br. J. Surg. - 1994 - Vol.: 81(1811).
89. ALEXIS O-Ring wound retractor vs conventional wound protection for the prevention of surgical site infections in colorectal resections (1). / Cheng K.P. [et al.] // Colorectal Dis. - 2012 - Vol.: 14(6) p.: e346-51.
90. Barrier wound protection decreases surgical site infection in open elective colorectal surgery: a randomized clinical trial. /Reid K. [et al.] // Dis Colon Rectum. - 2010 - Vol.: 53(10) p.: 1374-80.
91. A prospective randomized study for evaluation of wound retractors in the prevention of incision site infections after cesarean section. / Theodoridis T.D. [et al.] // Clin Exper Obstet Gynecol. - 2011 - Vol.: 38(1) p.:57-9.
92. Efficacy of dilute betadine solution irrigation in the prevention of postoperative infection of spinal surgery. / Cheng M.T. [et al.] // Spine. - 2005 - Vol.: 30(15) p.:1689-93.
93. Can povidoneiodine solution be used safely in a spinal surgery? / Chang F.Y. [et al.] // Europ. Spine J. - 2006 - Vol.: 15(6) p.:1005-14.
94. Rogers D.M. Povidoneiodine wound irrigation and wound sepsis. / Rogers D.M., Blouin G.S., O'Leary J.P. // Surg. Gynecol. Obstet. - 1983 - Vol.: 157(5) p.: 426-30.
95. Combined topical povidone-iodine and systemic antibiotics in postappendectomy wound sepsis. / Lau W.Y. [et al.] // Br. J. Surg. - 1986 - Vol.: 73(12) p.: 958-60.
96. Intra-operative peritoneal lavage--who does it and why? /Whiteside O.J. [et al.] // Ann. R. Col. Surg. Engl. - 2005 - Vol.: 87(4) p.: 255-8.
97. Measures to prevent surgical site infections: what surgeons (should) do. / Diana M. [et al.] // World J. Surg. - 2011 - Vol.: 35(2) p.: 280-8.
98. Survey of intraoperative povidoneiodine application to prevent surgical site infection in a French region. / Pivrot D. [et al.] // J. Hosp. Infection. - 2011 - Vol.: 77(4):363-4.
99. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. / Anderson D.J. [et al.] // Infect. Control Hosp. Epidemiol. - 2014 - Vol.: 35(6) p.: 605-27.
- 100.Toxic effects of wound irrigation solutions on cultured tibiae and osteoblasts. / Kaysinger K.K. [et al.] // J. Orthop Trauma. - 1995 - Vol.: 9(4) p.: 303-11.
- 101.Cellular and bacterial toxicities of topical antimicrobials. / Lineaweaver W. [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. - 1985 - Vol.: 75(3) p.: 394-6.
- 102.Blister formation with negative pressure dressings after total knee arthroplasty. /Howell R.D. [et al.] // Curr. Orthop. Pract. - 2011 - Vol.: 22(2) p.: 176-9.
- 103.Negative pressure wound therapy after severe open fractures: a prospective randomized study. / Stannard J.P. [et al.] // J. Orthop. Trauma. - 2009 - Vol.: 23(8) p.: 552-7.
- 104.Negative pressure wound therapy for critically ill adults with open abdominal wounds: a systematic review. / Roberts D.J. [et al.] // J. Trauma Acute Care Surg. - 2012 - Vol.: 73(3) p.: 629-39.
- 105.Prophylactic use of negative pressure wound therapy after cesarean delivery. / Echebiri N.C. [et al.] // Obstet. Gynecol. - 2015 - Vol.: 125(2) p.: 299-307.
- 106.Cost of care using prophylactic negative pressure wound vacuum on closed laparotomy incisions. / Lewis L.S. [et al.] // GynecolOncol. - 2014 - Vol.: 132(3) p.: 684-9.
- 107.Cost-utility analysis of negative pressure wound therapy in high-risk cesarean section wounds. / Tuffaha H.W. [et al.] // J. Surg. Res. - 2015 - Vol.:195(2) p.: 612-22.
- 108.Tanner J. Double gloving to reduce surgical cross-infection. / Tanner J, Parkinson H. // Cochrane Database Syst. Rev. - 2009 - Vol.: (4).
- 109.Influence of rescrubbing before laparotomy closure on abdominal wound infection after colorectal cancer surgery: results of a multicenter randomized clinical trial. / Ortiz H. [et al.] // Arch Surg. - 2012 - Vol.: 147(7) p.: 614-20.
- 110.Surgical site infection rates following implementation of a colorectal closure bundle in elective colorectal surgeries. / Ghuman A. [et al.] // Dis. Colon Rectum. - 2015 - Vol.: 58(11) p.: 1078-82.
- 111.The effect of triclosan-coated sutures in wound healing. A double blind randomised prospectivepilot study. / Deliaert A.E. [et al.] // J. Plast. Reconstr Aesth Surg. - 2009 - Vol.: 62(6) p.: 771-3.
- 112.Russell A.D. Whither triclosan? / Russell A.D. // J. Antimicrob. Chemother. - 2004 - Vol.: 53(5) p.: 693-5.
- 113.Molecular basis of triclosan activity. / Levy C.W. [et al.] // Nature. - 1999 - vol.: 398(6726) p.: 383-4.
- 114.McMurry L.M. Triclosan targets lipid synthesis. / McMurry L.M., Oethinger M., Levy S.B. // Nature. - 1998 - vol.: 394(6693) p.: 531-2.
- 115.Study of the efficacy of coated Vicryl plus antibacterial suture in an animal model of orthopedic surgery. / Marco F. [et al.] // Surg. Infect. (Larchmt). 2007; - Vol.: 8(3) p.: 359-65.
- 116.In vitro antimicrobial evaluation of coated VICRYL* Plus antibacterial suture (coated polyglactin 910 with triclosan) using zone of inhibition assays. / Rothenburger S. [et al.] // Surg. Infect. (Larchmt). - 2002 - Vol.: 3(Suppl. 1) p.: 79-87.
- 117.Storch M.L., Rothenburger S.J., Jacinto G. Experimental efficacy study of coated VICRYL plus antibacterial suture in guinea pigs challenged with Staphylococcus aureus. / Storch M.L., Rothenburger S.J., Jacinto G. // Surg. Infect. (Larchmt). - 2004 - Vol.: 5(3) p.: 281-8.
- 118.New anti-infective coatings of surgical sutures based on a combination of antiseptics and fatty acids. / Matl F.D. [et al.] // J. Biomat. Sci. - 2009 Vol.: 20(10) p.: 1439-49.
- 119.Novel high efficient coatings for anti-microbial surgical sutures using chlorhexidine in fatty acid slow-release carrier systems. / Obermeier A. [et al.] // PloS One. - 2014 - Vol.: 9(7) p.: e101426.
- 120.Galal I. Impact of using triclosan-antibacterial sutures on incidence of surgical site infection. / Galal I, El-Hindawy K. // Am. J. Surg. - 2011 - Vol.: 202(2) p.: 133-8.
- 121.Triclosan-coated sutures reduce the incidence of wound infections and the costs after colorectal surgery: a randomized controlled trial. / Nakamura T. [et al.] // Surgery. - 2013 - Vol.: 153(4) p.: 576-83.
- 122.Triclosan-coated sutures for the reduction of sternal wound infections: economic considerations. / Fleck T. [et al.] // Ann. Thorac. Surg. - 2007 - Vol.: 84(1) p.: 232-6.
- 123.Prospective randomised comparison of single-dose versus multiple-dose cefuroxime for prophylaxis in coronary artery bypass grafting. / Nooyen S.M. [et al.] // Europ. J. Clin. Microbio. Infect. Dis. - 1994 - Vol.: 13(12) p.: 1033-7.
- 124.Comparative study of single-dose and 24-hour multiple-dose antibiotic prophylaxis for cardiac surgery. / Tamayo E. [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2008 - Vol.: 136(6) p.: 1522-7.

125. Single-dose versus single-day antibiotic prophylaxis for orthognathic surgery: a prospective, randomized, double-blind clinical study. / Danda A.K. [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2010 – Vol.: 68(2) p.: 344-6.
126. Antibiotic prophylaxis for bilateral sagittal split osteotomies: a randomized, double-blind clinical study. / Wahab P.U.A. [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2013 – Vol.: 42(3) p.: 352-5.
127. Prospective randomized study of efficacy of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for preventing surgical site infection after coronary artery bypass graft. / Lin M.H. [et al.] // *J. Form Med. Assoc.* – 2011 – Vol.: 110(10) p.: 619-26.
128. Antibiotic prophylaxis for orthognathic surgery: a prospective, randomised clinical trial. / Baqain Z.H. [et al.] // *The Br. J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2004 – Vol.: 42(6) p.: 506-10.
129. Value of prophylactic postoperative antibiotic therapy after bimaxillary orthognathic surgery: A clinical trial. / Eshghpour M. [et al.] // *Iran J. Otorhinolaryngol.* – 2014 – Vol.: 26(77) p.: 207-10.
130. Fridrich K.L. Prospective analysis of antibiotic prophylaxis for orthognathic surgery. / Fridrich K.L., Partnoy B.E., Zeitler D.L. // *Int. J. Adult Orthodon. Orthognath. Surg.* 1994;9(2):129-31.
131. Dickinson Jennings C. A prospective, randomized controlled trial comparing 3 dressing types following sternotomy. Dickinson Jennings C., Culver Clark R., Baker J.W. *Ostomy Wound Manage.* – 2015 – Vol.: 61(5) p.: 42-9.
132. Vogt K.C. Moist wound healing compared with standard care of treatment of primary closed vascular surgical wounds: a prospective randomized controlled study. / Vogt K.C., Uhlyarik M., Schroeder T.V. // *Wound Repair Regen.* – 2007 – Vol.: 15(5) p.: 624-7.
133. Effect of three wound dressings on infection, healing comfort, and cost in patients with sternotomy wounds: a randomized trial. / Wynne R. [et al.] // *Chest.* – 2004 – Vol.: 125(1) p.: 43-9.
134. Michie D.D. Influence of occlusive and impregnated gauze dressings on incisional healing: a prospective, randomized, controlled study. / Michie D.D., Huggill J.V. // *Ann. Plast. Surg.* – 1994 – Vol.: 32(1) p.: 57-64.
135. Galandiuk S. Postoperative irrigation-suction drainage after pelvic colonic surgery. A prospective randomized trial. Galandiuk S., Fazio V.W. *Dis Colon Rectum.* – 1991 – Vol.: 34(3) p.: 223-8.
136. Randomized trial of drainage of colorectal anastomosis. / Sagar P.M. [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1993 – Vol.: 80(6) p.: 769-71.
137. Berliner S.D., Burson L.C., Lear P.E. Use and a buse of intraperitoneal drains in colon surgery. / Berliner S.D., Burson L.C., Lear P.E. // *Arch Surg.* – 1964 – Vol.: 89 p.: 686-9.
138. The effect of surgical drainage materials on colonic healing. / Smith S.R. [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1982 – Vol.: 69(3) p.: 153-5.

REFERENCES

1. Ellenhorn J.D. et al. Paint-ONLY is equivalent to scrub-and-paint in preoperative preparation of abdominal surgery sites. *J. Am. Coll. Surg.*, 2005; Vol. 201(5) p.:737-41. (in Eng)
2. Shirahatti R.G. et al. Effect of pre-operative skin preparation on postoperative wound infection. *J. Postgrad. Med.*, 1993; Vol.:39(3) p.:134-6. (in Eng)
3. Segal C.G., Anderson J.J. Preoperative skin preparation of cardiac patients. *AORN J.*, 2002, Vol.:76 (5) p.:821-8. (in Eng)
4. Rodrigues A.L., Simoes Mde L. Incidence of surgical site infection with pre-operative skin preparation using 10% polyvidone-iodine and 0.5% chlorhexidine-alcohol. *Rev. Col. Bras. Cir.*, 2013, Vol.: 40(6) p.:443-8. (in Eng)
5. Sistla S.C. et al. Minimizing wound contamination in a 'clean' surgery: comparison of chlorhexidine-ethanol and povidone-iodine. *Chemotherapy*, 2010, Vol.:56(4) p.:261-7. (in Eng)
6. Srinivas A. et al. Comparison of the efficacy of chlorhexidine gluconate versus povidone iodine as preoperative skin preparation for the prevention of surgical site infections in clean-contaminated upper abdominal surgeries. *Surg. Today*, 2014, Vol.:45 p.:1378-84(in Eng)
7. Paocharoen V., Mingmalairak C., Apisanthanarak A. Comparison of surgical wound infection after preoperative skin preparation with 4% chlohexidine and povidone iodine: A prospective randomized trial. *J. Med. Associ. Thai.*, 2009, Vol.:92(7) p.:898-902. (in Eng)
8. Darouiche R.O. et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *New Engl. J. Med.*, 2010, Vol.:362 p.:18-26. (in Eng)
9. Savage J.W. et al. Efficacy of surgical preparation solutions in lumbar spine surgery. *J. Bone Joint Surg. (Am)*, 2012, Vol.:94 p.: 490-4. (in Eng)
10. Tuuli M.G. et al. A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. *New Engl. J. Med.*, 2016, Vol.:374(7) p.: 647-55. (in Eng)
11. Lee I. et al. Systematic review and cost analysis comparing use of chlorhexidine with use of iodine for preoperative skin antisepsis to prevent surgical site infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2010, Vol.:31(12) p.:1219-29. (in Eng)
12. Mangram A.J. et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am. J. Infect. Control.*, 1999, Vol.: 27(2) p.: 97-132; quiz 3-4; discussion 96. (in Eng)
13. Dohmen P.M. Impact of antimicrobial skin sealants on surgical site infections *Surg. Infect. (Larchmt)*, 2014, Vol.:15(4) p.:368-71. (in Eng)
14. Daeschlein G. et al. Influence of preoperative skin sealing with cyanoacrylate on microbial contamination of surgical wounds following trauma surgery: a prospective, blinded, controlled observational study. *Int. J. Infect. Dis.*, 2014, Vol.: 29 p.: 274-8. (in Eng)
15. Doorly et al. Microbial sealants do not decrease surgical site infection for clean-contaminated colorectal procedures. *M. Tech. Coloproctol.*, 2015, Vol.:19(5) p.:281-5. (in Eng)
16. Dromzee E. et al. Efficacy of integuseal for surgical skin preparation in children and adolescents undergoing scoliosis correction. *Spine*, 2012, Vol.:37(21) p.:e1331-5. (in Eng)
17. Falk-Brynildsen K. et al. Bacterial growth and wound infection following saphenous vein harvesting in cardiac surgery: a randomized controlled trial of the impact of microbial skin sealant. *Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2014, Vol.:33(11) p.:1981-7. (in Eng)
18. Iyer A. et al. Reduction of surgical site infection using a microbial sealant: a randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2011, Vol.: 142(2) p.: 438-42. (in Eng)
19. Towfigh S. et al. Significant reduction in incidence of wound contamination by skin flora through use of microbial sealant. *Arch Surg.*, 2008, Vol.: 143(9) p.: 885-91; discussion 91. (in Eng)
20. Vierhout B.P. et al. Cyanoacrylate skin microsealant for preventing surgical site infection after vascular surgery: a discontinued randomized clinical trial. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 2014, Vol.: 15(4) p.: 425-30. (in Eng)
21. von Eckardstein A.S. et al. A randomized trial of a skin sealant to reduce the risk of incision contamination in cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2011, Vol.: 92(2) p.: 632-7.
22. Roy P., Loubiere A., Vaillant T., Edouard B. Serious adverse events after microbial sealant application in paediatric patients. *Ann Pharm Fr.*, 2014, Vol.: 72(6) p.: 409-14. (in Eng)
23. Lipp A. et al. Cyanoacrylate microbial sealants for skin preparation prior to surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, Vol: 8:CD008062. (in Eng)
24. WHO guidelines on hand hygiene in health care. Geneva: World Health Organization – 2009 - URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf (accessed 24 July 2016). (in Eng)
25. Nthumba P.M. et al. Clusterrandomized, crossover trial of the efficacy of plain soap and water versus alcohol-based rub for surgical hand preparation in a rural hospital in Kenya. *Br. J. Surg.*, 2010, Vol.: (11) p.:1621-8. (in Eng)

26. Al-Naami M.Y. et al. Alcohol-based hand-rub versus traditional surgical scrub and the risk of surgical site infection: a randomized controlled equivalent trial. *EWMA J.*, 2009, Vol.: 9(3) p.:5-10. (in Eng)
27. Weight C.J., Lee M.C., Palmer J.S. Avagard hand antiseptics vs. traditional scrub in 3600 pediatric urologic procedures. *Urology*, 2010, Vol.: 76(1) p.:15-7. (in Eng)
28. Marchand R. et al. Clinical implementation of a scrubless chlorhexidine/ethanol pre-operative surgical handrub. *Can. Oper. Room. Nurs. J.*, 2008, Vol.: 26(2) p.:21-2, 6, 9-2231. (in Eng)
29. Adjoussou S. et al. Value of hand disinfection by rubbing with alcohol prior to surgery in a tropical setting. *Med. Trop.*, 2009, Vol.:69(5) p.: 463-6. (in Eng)
30. Mainous M.R., Deitch E.A. Nutrition and infection. *Surg Clin North Am.*, 1994, Vol.:74(3) p.: 659-76. (in Eng)
31. Culebras J.M. Malnutrition in the twenty-first century: an epidemic affecting surgical outcome. *Surg. Infect (Larchmt)*, 2013, Vol.: 14(3) p.: 237-43. (in Eng)
32. Waitzberg D.L., Ravacci G.R., Raslan M. Hospital hyponutrition. *Nutr Hosp.*, 2011, Vol.: 26(2) p.: 254-64. (in Eng)
33. Studley H.O. Percentage of weight loss: a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. 1936. *Nutr. Hosp.*, 2001, Vol.: 16(4) p.:141-3; discussion 0-1. (in Eng)
34. Culebras-Fernandez J.M. et al. Nutrition in the surgical patient: immunonutrition. *Nutr Hosp.*, 2001, Vol.: 16(3) p.: 67-77. (in Eng)
35. Fry D.E. Fifty ways to cause surgical site infections. *Surg. Infect. Larchmt.*, 2011, Vol.: 12(6) p.:497-500. (in Eng)
36. Di Carlo V. et al. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. *Dig. Surg.*, 1999, Vol.: 16(4) p.: 320-6. (in Eng)
37. Mazaki T., Ishii Y., Murai I. Immunoenhancing enteral and parenteral nutrition for gastrointestinal surgery: a multiple-treatments meta-analysis. *Ann. Surg.*, 2015, Vol.: 261(4) p.: 662-9. (in Eng)
38. Yue C. et al. The impact of perioperative glutamine-supplemented parenteral nutrition on outcomes of patients undergoing abdominal surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. Surg.*, 2013, Vol.: 79(5) p.: 506-13. (in Eng)
39. Celik J.B. et al. The role of immunonutrition in gynecologic oncologic surgery. *Europ. J. Gynaecol. Oncol.*, 2009, Vol.: 30(4) p.: 418-21. (in Eng)
40. Falewee M.N. et al. Reduced infections with perioperative immunonutrition in head and neck cancer: exploratory results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clin. Nutr.*, 2014, Vol.: 33(5) p.: 776-84. (in Eng)
41. Fujitani K. et al. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. *Br. J. Surg.*, 2012, Vol.: 99(5) p.: 621-9. (in Eng)
42. Klek S. et al. The immunomodulating enteral nutrition in malnourished surgical patients - a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clin. Nutr.*, 2011, Vol.: 30(3) p.: 282-8.
43. Tepaske R. et al. Effect of preoperative oral immuneenhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.*, 2001, Vol.: 358(9283) p.: 696-701. (in Eng)
44. Casas-Rodera P. et al. Immunoenhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a prospective, randomized clinical trial. *Nutr. Hosp.*, 2008, Vol.: 23(2) p.: 105-10. (in Eng)
45. de Luis D.A. et al. Randomized clinical trial with an enteral arginine-enhanced formula in early postsurgical head and neck cancer patients. *Europ. J. Clin. Nutr.*, 2004, Vol.: 58(11) p.: 1505-8. (in Eng)
46. De Luis D.A. et al. High dose of arginine enhanced enteral nutrition in postsurgical head and neck cancer patients. A randomized clinical trial. *Europ. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2009, Vol.: 13(4) p.: 279-83. (in Eng)
47. Okabayashi T. et al. Effects of branched-chain amino acids-enriched nutrient support for patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol Hepatol.*, 2008, Vol.: 23(12) p.: 1869-73. (in Eng)
48. Berthold E., Geborek P., Gulfe A. Continuation of TNF blockade in patients with inflammatory rheumatic disease. An observational study on surgical site infections in 1,596 elective orthopedic and hand surgery procedures. *Acta Orthop.*, 2013, Vol.: 84(5) p.: 495-501. (in Eng)
49. Bafford AC et al. Immunosuppressive therapy does not increase operative morbidity in patients with Crohn's disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2013, Vol.:47(6) p.: 491-5. (in Eng)
50. Anderson D.J. et al. Strategies to prevent surgical site infections acute care hospitals: 2014 update. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 2014, 35(6) p.: 605-27. (in Eng)
51. Kurz A. et al. Effects of supplemental oxygen and dexamethasone on surgical site infection: a factorial randomized trial double dagger. *Br. J. Anaesth.*, 2015, Vol.: 115(3) p.: 434-43. (in Eng)
52. Rodriguez P.G. et al. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatol Surg.*, 2008, Vol.: 34(9) p.: 1159-69. (in Eng)
53. Allen D.B. et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg.*, 1997, Vol.: 132(9) p.: 991-6. (in Eng)
54. Hays R.C., Mandell G.L. PO₂, pH, and redox potential of experimental abscesses. *Proc. Soc. Exper. Biol. Medic. Soc.*, 1974, vol.: 147(1) p.: 29-30. (in Eng)
55. Owens P. et al. Improving surgical site infection prevention practices through a multifaceted educational intervention. *Ir. Med J.*, 2015, Vol.: 108(3) p.: 78-81. (in Eng)
56. Leaper D. et al. Guidelines: Prevention and treatment of surgical site infection: Summary of NICE guidance. *BMJ.*, 2008, Vol.: 337(7677) p.: 1049-51. (in Eng)
57. Anderson D.J. [et al.] Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 2014, Vol.: 35(06) p.: 605-27. (in Eng)
58. Meyhoff C.S et al. Increased long-term mortality after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery: follow-up of a randomized clinical trial. *Anesth. Analg.*, 2012, Vol.: 115(4) p.: 849-54. (in Eng)
59. Myles P.S. et al. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology.*, 2007, Vol.: 107(2) p.: 221-31. (in Eng)
60. Hall J.E., Guyton A.C., Hall J.E. Textbook of medical physiology. 12th edition. London: Elsevier Saunders; - 2011. (in Eng)
61. Sessler D.I. Mild perioperative hypothermia. *New Engl. J. Med.*, 1997, Vol.: 336(24) p.: 1730-7. (in Eng)
62. Sessler D.I., Rubinstein E.H., Moayeri A. Physiologic responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. *Anesthesiology.*, 1991, Vol.: 75(4) p.: 594-610. (in Eng)
63. Rajagopalan S. et al. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology*, 2008, Vol.: 108(1) p.: 71-7. (in Eng)
64. Leslie K. et al. Mild hypothermia alters propofol Pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg.*, 1995, Vol.: 80(5) p.: 1007-14. (in Eng)
65. Whitney J.D. et al. The effects of local warming on surgical site infection. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 2015, Vol.: 16(5) p.: 595-603. (in Eng)
66. Torossian A. Thermal management during anaesthesia and thermoregulation standards for the prevention of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Pract. Res Clin. Anaesthesiol.*, 2008, Vol.: 22(4) p.: 659-68. (in Eng)
67. Kurz A., Sessler D.I., Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *New Engl. J. Med.*, 1996, Vol.: 334(19) p.: 1209-15. (in Eng)
68. Melling A.C. et al. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial. *Lancet.*, 2001, Vol.: 358(9285) p.: 876-80. (in Eng)
69. Fleisher L.A. et al. Perioperative cost-finding analysis of the routine use of intraoperative forced-air warming during general anesthesia. *Anesthesiology.*, 1998, Vol.: 88(5) p.: 1357-64. (in Eng)

70. Mahoney C.B., J. Odom Maintaining intraoperative normothermia: a meta-analysis of outcomes with costs. *AANA J.*, 1999, Vol.: 67(2) p.: 155-63. (in Eng)
71. Berry D., Wick C., Magons P. A clinical evaluation of the cost and time effectiveness of the ASPAN hypothermia guideline. *J. Perianesth Nurs.*, 2008, Vol.: 23(1) p.: 24-35. (in Eng)
72. Ata A. et al. Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients. *Arch. Surg.*, 2010, Vol.: 145(9) p.: 858-64. (in Eng)
73. Kao L.S., Phatak U.R. Glycemic control and prevention of surgical site infection. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 2013, Vol.: 14(5) p.: 437-44. (in Eng)
74. Kotagal M. et al. Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. *Ann Surg.*, 2015, Vol.: 261(1) p.: 97-103. (in Eng)
75. Richards J.E. et al. Stress hyperglycemia and surgical site infection in stable nondiabetic adults with orthopedic injuries. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2014, Vol.: 76(4) p.: 1070-5. (in Eng)
76. Emam I.A. et al. Our experience of controlling diabetes in the perioperative period of patients who underwent cardiac surgery. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2010, Vol.: 88(3) p.: 242-6. (in Eng)
77. Kirdemir P. [et al.] Does continuous insulin therapy reduce postoperative supraventricular tachycardia incidence after coronary artery bypass operations in diabetic patients? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2008, Vol.: 22(3) p.: 383-7. (in Eng)
78. Yuan J. et al. Intensive versus conventional glycemic control in patients with diabetes during enteral nutrition after gastrectomy. *J. Gastrointest. Surg.*, 2015 19(8):1553-8. (in Eng)
79. Brandstrup B. et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann. Surg.*, 2003, Vol.: 238(5) p.: 641-8. (in Eng)
80. Kabon B. et al. Supplemental intravenous crystalloid administration does not reduce the risk of surgical wound infection. *Anesth Analg.*, 2005, Vol.: 101(5) p.: 1546-53. (in Eng)
81. McKendry M. et al. Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. *BMJ.*, 2004, Vol.: 329(7460) p.: 258. (in Eng)
82. Pearse R. et al. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care.*, 2005, Vol.: 9(6) p.: R687-93. (in Eng)
83. Vermeulen H. et al. Intravenous fluid restriction after major abdominal surgery: a randomized blinded clinical trial. *Trials.*, 2009, Vol.: 10 p.: 50. (in Eng)
84. Nisanevich V. et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology.* 2005, Vol.: 103(1) p.:25-32. (in Eng)
85. Baier P. et al. Ring drape do not protect against surgical site infections in colorectal surgery: a randomised controlled study. *Int. J. Colorectal. Dis.*, 2012, Vol.: 27(9) p.: 1223-8. (in Eng)
86. Mihaljevic A.L. et al. Multicenter double-blinded randomized controlled trial of standard abdominal wound edge protection with surgical dressings versus coverage with a sterile circular polyethylene drape for prevention of surgical site infections: a CHIRNet trial (BaFO; NCT01181206). *Ann Surg.*, 2014, Vol.: 260(5) p.: 730-7; discussion 7-9. (in Eng)
87. Pinkney T.D. et al. Impact of wound edge protection devices on surgical site infection after laparotomy: multicentre randomised controlled trial (ROSSINI Trial). *BMJ.*, 2013, Vol.: 347 p.: f4305. (in Eng)
88. Redmond H.P. et al. Use of an impervious wound-edge protector to reduce the postoperative wound infection rate. *Br. J. Surg.*, 1994, Vol.: 81(1811).
89. Cheng K.P. et al. ALEXIS O-Ring wound retractor vs conventional wound protection for the prevention of surgical site infections in colorectal resections (1). *Colorectal Dis.*, 2012, Vol.: 14(6) p.: e346-51. (in Eng)
90. Reid K. et al. Barrier wound protection decreases surgical site infection in open elective colorectal surgery: a randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum.* 2010, Vol.: 53(10) p.: 1374-80. (in Eng)
91. Theodoridis T.D. et al. A prospective randomized study for evaluation of wound retractors in the prevention of incision site infections after cesarean section. *Clin Exper Obstet Gynecol.*, 2011, Vol.: 38(1) p.:57-9. (in Eng)
92. Cheng M.T. et al. Efficacy of dilute betadine solution irrigation in the prevention of postoperative infection of spinal surgery. *Spine.*, 2005, Vol.: 30(15) p.:1689-93. (in Eng)
93. Chang F.Y. et al. Can povidoneiodine solution be used safely in a spinal surgery? *Europ. Spine J.*, 2006, Vol.: 15(6) p.:1005-14. (in Eng)
94. Rogers D.M., Blouin G.S., O'Leary J.P. Povidoneiodine wound irrigation and wound sepsis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1983, Vol.: 157(5) p.: 426-30. (in Eng)
95. Lau W.Y. et al. Combined topical povidone-iodine and systemic antibiotics in postappendectomy wound sepsis. *Br. J. Surg.*, 1986, Vol.: 73(12) p.: 958-60. (in Eng)
96. Whiteside O.J. et al. Intra-operative peritoneal lavage—who does it and why? *Ann. R. Col. Surg. Engl.*, 2005, Vol.: 87(4) p.: 255-8. (in Eng)
97. Diana M. et al. Measures to prevent surgical site infections: what surgeons (should) do. *World J. Surg.*, 2011, Vol.: 35(2) p.: 280-8. (in Eng)
98. Pivot D. et al. Survey of intraoperative povidoneiodine application to prevent surgical site infection in a French region. *J. Hosp. Infection.*, 2011, Vol.: 77(4):363-4. (in Eng)
99. Anderson D.J. et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2014, Vol.: 35(6) p.: 605-27. (in Eng)
100. Kaysinger K.K. et al. Toxic effects of wound irrigation solutions on cultured tibiae and osteoblasts. *J. Orthop Trauma.*, 1995, Vol.: 9(4) p.: 303-11. (in Eng)
101. Lineaweaver W. et al. Cellular and bacterial toxicities of topical antimicrobials. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1985, Vol.: 75(3) p.: 394-6. (in Eng)
102. Howell R.D. et al. Blister formation with negative pressure dressings after total knee arthroplasty. *Curr. Orthop. Pract.*, 2011, Vol.: 22(2) p.: 176-9. (in Eng)
103. Stannard J.P. et al. Negative pressure wound therapy after severe open fractures: a prospective randomized study. *J. Orthop. Trauma.*, 2009, Vol.: 23(8) p.: 552-7. (in Eng)
104. Roberts D.J. et al. Negative pressure wound therapy for critically ill adults with open abdominal wounds: a systematic review. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2012, Vol.: 73(3) p.: 629-39. (in Eng)
105. Echebiri N.C. et al. Prophylactic use of negative pressure wound therapy after cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.*, 2015, Vol.: 125(2) p.: 299-307. (in Eng)
106. Lewis L.S. et al. Cost of care using prophylactic negative pressure wound vacuum on closed laparotomy incisions. *Gynecol Oncol.*, 2014, Vol.: 132(3) p.: 684-9. (in Eng)
107. Tuffaha H.W. et al. Cost-utility analysis of negative pressure wound therapy in high-risk cesarean section wounds. *J. Surg. Res.*, 2015, Vol.: 195(2) p.: 612-22. (in Eng)
108. Tanner J., Parkinson H. Double gloving to reduce surgical cross-infection. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009, Vol.: (4). (in Eng)
109. Ortiz H. et al. Influence of rescrubbing before laparotomy closure on abdominal wound infection after colorectal cancer surgery: results of a multicenter randomized clinical trial. *Arch Surg.*, 2012, Vol.: 147(7) p.: 614-20. (in Eng)
110. Ghuman A. et al. Surgical site infection rates following implementation of a colorectal closure bundle in elective colorectal surgeries. *Dis. Colon Rectum.*, 2015, Vol.: 58(11) p.: 1078-82. (in Eng)

111. Deliaert A.E. et al. The effect of triclosan-coated sutures in wound healing. A double blind randomised prospective pilot study. *J. Plast. Reconstr Aesth Surg.*, 2009, Vol.: 62(6) p.: 771-3. (in Eng)
112. Russell A.D. Whither triclosan? *J. Antimicrob. Chemother.*, 2004, Vol.: 53(5) p.: 693-5. (in Eng)
113. Levy C.W. et al. Molecular basis of triclosan activity. *Nature*, 1999, vol.: 398(6726) p.: 383-4. (in Eng)
114. McMurry L.M., Oethinger M., Levy S.B. Triclosan targets lipid synthesis. *Nature.*, 1998, vol.: 394(6693) p.: 531-2. (in Eng)
115. Marco F. et al. Study of the efficacy of coated Vicryl plus antibacterial suture in an animal model of orthopedic surgery. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2007; Vol.: 8(3) p.: 359-65.
116. Rothenburger S. et al. In vitro antimicrobial evaluation of coated VICRYL* Plus antibacterial suture (coated polyglactin 910 with triclosan) using zone of inhibition assays. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 2002, Vol.: 3(Suppl. 1) p.: 79-87. (in Eng)
117. Storch M.L., Rothenburger S.J., Jacinto G. Experimental efficacy study of coated VICRYL plus antibacterial suture in guinea pigs challenged with *Staphylococcus aureus*. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 2004, Vol.: 5(3) p.: 281-8. (in Eng)
118. Matl F.D. et al. New anti-infective coatings of surgical sutures based on a combination of antiseptics and fatty acids. *J. Biomat. Sci.*, 2009, Vol.: 20(10) p.: 1439-49. (in Eng)
119. Obermeier A. et al. Novel high efficient coatings for anti-microbial surgical sutures using chlorhexidine in fatty acid slow-release carrier systems. *PLoS One*. 2014, Vol.: 9(7) p.: e101426. (in Eng)
120. Galal I., El-Hindawy K. Impact of using triclosan-antibacterial sutures on incidence of surgical site infection. *Am. J. Surg.*, 2011, Vol.: 202(2) p.: 133-8. (in Eng)
121. Nakamura T. et al. Triclosan-coated sutures reduce the incidence of wound infections and the costs after colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Surgery*, 2013, Vol.: 153(4) p.: 576-83. (in Eng)
122. Fleck T. et al. Triclosan-coated sutures for the reduction of sternal wound infections: economic considerations. *Ann. Thorac. Surg.*, 2007, Vol.: 84(1) p.: 232-6. (in Eng)
123. Nooyen S.M. et al. Prospective randomised comparison of single-dose versus multiple-dose cefuroxime for prophylaxis in coronary artery bypass grafting. *Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1994, Vol.: 13(12) p.: 1033-7. (in Eng)
124. Tamayo E. et al. Comparative study of single-dose and 24-hour multiple-dose antibiotic prophylaxis for cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2008, Vol.: 136(6) p.: 1522-7. (in Eng)
125. Danda A.K. et al. Single-dose versus single-day antibiotic prophylaxis for orthognathic surgery: a prospective, randomized, double-blind clinical study. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2010, Vol.: 68(2) p.: 344-6. (in Eng)
126. Wahab P.U.A. et al. Antibiotic prophylaxis for bilateral sagittal split osteotomies: a randomized, double-blind clinical study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2013, Vol.: 42(3) p.: 352-5. (in Eng)
127. Lin M.H. et al. Prospective randomized study of efficacy of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for preventing surgical site infection after coronary artery bypass graft. *J. Form Med. Assoc.*, 2011, Vol.: 110(10) p.: 619-26. (in Eng)
128. Baqain Z.H. et al. Antibiotic prophylaxis for orthognathic surgery: a prospective, randomised clinical trial. *The Br. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 2004, Vol.: 42(6) p.: 506-10. (in Eng)
129. Eshghpour M. et al. Value of prophylactic postoperative antibiotic therapy after bimaxillary orthognathic surgery: A clinical trial. *Iran J. Otorhinolaryngol.*, 2014, Vol.: 26(77) p.: 207-10. (in Eng)
130. Fridrich K.L., Partnoy B.E., Zeitler D.L. Prospective analysis of antibiotic prophylaxis for orthognathic surgery. *Int. J. Adult Orthodon. Orthognath. Surg.* 1994;9(2):129-31. (in Eng)
131. Dickinson Jennings C., Culver Clark R., Baker J.W. A prospective, randomized controlled trial comparing 3 dressing types following sternotomy. *Ostomy Wound Manage*, 2015, Vol.: 61(5) p.: 42-9. (in Eng)
132. Vogt K.C., Uhlyarik M., Schroeder T.V. Moist wound healing compared with standard care of treatment of primary closed vascular surgical wounds: a prospective randomized controlled study. *Wound Repair Regen.*, 2007, Vol.: 15(5) p.: 624-7. (in Eng)
133. Wynne R. et al. Effect of three wound dressings on infection, healing comfort, and cost in patients with sternotomy wounds: a randomized trial. *Chest.*, 2004, Vol.: 125(1) p.: 43-9. (in Eng)
134. Michie D.D., Hugill J.V. Influence of occlusive and impregnated gauze dressings on incisional healing: a prospective, randomized, controlled study. *Ann. Plast. Surg.*, 1994, Vol.: 32(1) p.: 57-64. (in Eng)
135. Galandiuk S., Fazio V.W. Postoperative irrigation-suction drainage after pelvic colonic surgery. A prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum.*, 1991, Vol.: 34(3) p.: 223-8. (in Eng)
136. Sagar P.M. et al. Randomized trial of drainage of colorectal anastomosis. *Br. J. Surg.*, 1993, Vol.: 80(6) p.: 769-71. (in Eng)
137. Berliner S.D., Burson L.C., Lear P.E. Use and a buse of intraperitoneal drains in colon surgery. *Arch Surg.*, 1964, Vol.: 89 p.: 686-9. (in Eng)
138. Smith S.R. et al. The effect of surgical drainage materials on colonic healing. *Br. J. Surg.*, 1982, Vol.: 69(3) p.: 153-5. (in Eng)

БУДУЩЕЕ ОНКОЛОГИИ ЗАКЛАДЫВАЕТСЯ СЕГОДНЯ

(Обзор материалов выездной школы онкологов)

Выездная школа онкологов, организованная АНО «Отечественная школа онкологов» (г. Санкт-Петербург) совместно с Обществом онкологов Республики Башкортостан состоялась в марте 2018 года в туристическом комплексе Южно-Уральского заповедника (с. Новоабзаково).

Школа была аккредитована в качестве учебного мероприятия Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава РФ. Участникам мероприятия проведено начисление зачетных единиц, подтвержденных Ассоциацией онкологов России. В качестве докладчиков были приглашены ведущие ученые Российской Федерации и Японии. Слушателями Школы были обучающиеся в медицинских университетах и практикующие врачи Южного Урала.

Открыл работу Школы чл.-корр. РАН Е.Н. Имянитов (Санкт-Петербург). Его доклад «Новое в фундаментальной онкологии» был хорошим стартом и мотивацией для обсуждения проблем современной онкологии. Докладчик осветил современный мировой тренд ранней диагностики злокачественных новообразований. В отличие от уже существующих методов скрининга (рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки) современные системы скрининга позволяют определить опухоль по белковым маркерам, циркулирующим опухолевым клеткам и молекулам ДНК (ctDNA).

Е.Н. Имянитовым было отмечено, что предшественники метастазов отделяются от первичной опухоли до её макроскопического формирования, то есть те модели скрининга, которые существуют сейчас, изжили себя и не могут отвечать современным требованиям онкологии, тем более когда речь идет о ранней диагностике. В докладе был сделан акцент и на новый метод «next generation sequencing» (NGS), который заключается в многократном «прочтении» случайных фрагментов ДНК, а затем сборке посредством биоинформационного анализа, что обуславливает возможность «прочтения» индивидуального генома.

Часть доклада была посвящена предоперационной терапии (neoadjuvant chemotherapy, NACT) рака яичника, обусловленной высокой чувствительностью BRCA1-ассоциированных карцином к предоперационной терапии. Рецидив заболевания неизбе-

жен даже в случае полной элиминации видимых опухолевых очагов. Большой обзор исследований по этой тематике показал быстрое замещение опухолевой массы клетками, резистентными к специфической терапии. Гибель опухолевых клеток под воздействием специфической терапии может активно стимулировать пролиферацию резистентных клонов. Предоперационная терапия приводит к ментальному замещению опухолевой массы BRCA1-профицитными клетками, что вызывает высокую вероятность рецидивов, несмотря на идентичную послеоперационную терапию, что диктует необходимость модификации схем лечения.

В докладе чл.-корр. Академии наук РБ, профессора Ш.Х. Ганцева (Уфа) «Перспективные законодательные инициативы в области онкологии» были затронуты важные аспекты организации онкологической помощи.

Было подчеркнуто, что глава государства обратил внимание на данную проблему в своем Послании Федеральному Собранию (2 марта 2018 г.), в котором предлагалось реализовать специальную общенациональную программу по борьбе со злокачественными новообразованиями, активно привлечь к этой задаче науку, отечественную фарминдустрию, провести модернизацию онкоцентров, выстроить современную комплексную систему от правильной диагностики до своевременного эффективного лечения, которая позволит защитить человека.

Профессором Ш.Х. Ганцевым был представлен проект Национальной стратегии по борьбе со злокачественными новообразованиями на долгосрочный период до 2030 года и региональная противораковая программа, главной целью которой является повышение доступности и качества медицинской помощи.

Основной тренд доклада – это сбалансированное развитие онкологической службы на всей территории Российской Федерации, создание нормативного акта, консолидирующего все звенья онкологической помощи и выстраивающего четкую вертикаль и горизонталь управления [1].

Доклад проф. Казуо Умеэавы (Япония, Токио) «Открытие механизма действия и терапевтического эффекта NF-κB ингибитора DHMEQ» был посвящен фундаментальному исследованию по применению новых молекул для лечения рака. Обнаружено, что DHMEQ очень специфично связывается с NF-κB и это

позволяет затормозить развитие опухоли. Профессор Умезава показал, что молекула DNMEQ помимо действия на раковые клетки также ингибирует развитие «стволовых» раковых клеток. Это и есть так называемый персонализированный подход, когда для каждого типа злокачественной опухоли будет свой препарат. DNMEQ может быть эффективен в терапии резистентных к химиотерапии новообразований и тех видов рака, при которых ответственным за выживание раковых клеток является белок NF- κ B [2].

Профессор В.М. Моисеенко (Санкт-Петербург) доложил о путях повышения эффективности лекарственного лечения злокачественных опухолей. Его доклад вызвал большой интерес и много вопросов. Основные постулаты химиотерапии, прозвучавшие в его докладе, процитированы из монографии академика Ларионова Л.Ф., основателя химиотерапии в СССР [3]:

1. Подведение максимальной дозы в минимальный промежуток времени и с минимальными интервалами (21 день).

2. Доза-эффект (снижение дозы на 20% снижает ожидаемую эффективность на 50%).

3. Снижение дозы или перерывы в терапии являются причиной резистентности.

Прошло 60 лет, но актуальность основных догм химиотерапии продолжает жить и помогает бороться с онкологическими заболеваниями.

Чего достигла химиотерапия за период своего существования?

1. Излечение при некоторых видах опухолей (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, герминогенные опухоли).

2. Увеличение частоты лечебных эффектов, их продолжительности и общей выживаемости для большинства больных.

3. Улучшение качества жизни.

В.М. Моисеенко отметил, что систематический анализ 68 противоопухолевых препаратов, разрешенных ЕМА в 2009-2013 гг., показал, что применение только 35 (51%) из них сопровождается значимым увеличением общей выживаемости или улучшением качества жизни. Применение 33 (49%) препаратов не привело ни к увеличению выживаемости, ни к улучшению качества жизни.

Почему мы не можем вылечить рак или перевести его в хроническую фазу? Почему более 50% новых препаратов неэффективны при лечении больных злокачественными новообразованиями?

Почему появляются отдаленные метастазы через несколько лет после «излечения»?

Вопросов, к сожалению, больше, чем ответов.

Докладчик акцентировал внимание на эволюционной теории Р. Nowell, опубликованной в 1976 году (Science), в которой автор показал различие клонов опухоли и ее гетерогенность, что также продемонстрировано в 2012 г. С. Swanton (Cancer Research) [4]. Исходя из данных литературы и собственного понимания патологического процесса проф. Моисеенко В.М. полагает, что рак – это гетерогенное заболевание, характеризующееся значимой интра-, интратуморальной и интерцеллюлярной гетерогенностью, постоянно изменяющейся (эволюционирующей) во времени.

Что происходит в опухоли на фоне системной терапии? Неуничтоженные резидуальные опухолевые клетки активно приобретают новый фенотип. Эти выжившие клетки, подвергаясь воздействию цитотоксического лечения, в силу фенотипической пластичности демонстрируют различный ответ на лечение.

Данные, представленные проф. Моисеенко В.М., показывают, что использование максимально толерантной дозы приводит к селективному давлению на гетерогенную клеточную популяцию и сопровождается элиминацией чувствительных клонов с сохранением резистентных, которые начинают интенсивно расти между циклами лечения (Kareva I., Molecular Science, 2017). Это приводит к гибели чувствительных опухолевых клеток и может усиливать рост резистентных клонов с прогрессированием благодаря селекции предсуществующих опухолевых субклонов (Tannock I., and Hickman J., NEJM, 2017) [5].

Таким образом, химиотерапия может не только оказывать противоопухолевый эффект, что подчеркнул проф. Моисеенко В.М., но и способствует эволюции рака и фактически ускоряет его прогрессирование. Стандартная терапия (ХТ, ГТ, ИТ, таргетная терапия) помимо терапевтического эффекта (если не элиминирует полностью опухолевую массу) сопровождается выраженными молекулярно-генетическими изменениями в опухоли, неизбежно приводящими к потере чувствительности к лечению и неконтролируемому её росту.

Доклад д.м.н. Федянина М.Ю. (Москва) на тему «Клинические аспекты молекулярно-генетического тестирования злокачественных опухолей» был посвящен персонализированному подходу в лечении онкологических пациентов на примере рака ободочной кишки. В своем докладе Федянин М.Ю. представил данные о предикторах токсичности химиотерапии, что является определяющим для пла-

нирования программ терапии и прогноза ответа на лечение.

Были представлены молекулярные подтипы рака ободочной кишки, обсуждены возможности иммунотаргетной терапии (анти PD-L-1 агенты) при данной локализации опухолей. Внимания заслуживают типы рака ободочной кишки, отличающиеся и течением, и тактикой лечения.

Иммунный тип рака, которым чаще болеют женщины пожилого возраста. Чаще поражается правая половина толстой кишки. Генетические изменения, характерные для данного типа, – это микросателлитная нестабильность, мутация в гене BRAF. Также характерны активация генов иммунного ответа и большое число мутаций.

Канонический тип, при котором чаще поражается левая половина толстой кишки. Ему свойственны генетические изменения, характерные для эпителиального типа опухоли, с микросателлитной стабильностью. Наблюдаются мутация в гене TP53, активация сигнального пути WNT/MYC и высокая хромосомная нестабильность.

Метаболический тип, при котором одинаково часто поражается и левая и правая половины толстой кишки. Наблюдаются эпителиальный тип и гетерогенность по микросателлитной и хромосомной нестабильности. Отмечаются мутация в гене KRAS и гиперэкспрессия IGFBP2.

Мезенхимальный тип чаще встречается в молодом возрасте. Для него характерны распространенные стадии рака (III-IV), хромосомная и микросателлитная нестабильность, а также активация TGF β /VEGF и гиперэкспрессия NOTCH3.

Неклассифицируемые опухоли характеризуются преимущественно молодым возрастом больных, распространенными стадиями опухоли кишечника (III-IV), иммунной и стромальной инфильтрацией и различной эпителиально-мезенхимальной активации.

Эти данные в корне меняют подходы к лечению пациентов с данной патологией и за такими подходами будущее современной онкологии.

Персонализированный подход при проведении лучевой терапии в современной научной среде находит широкую поддержку. Об этом доложила к.м.н. Деньгина Н.В. (Ульяновск).

Что же такое персонификация в радиологии? Это:

определение исходной чувствительности/резистентности к излучению;

оценка эффективности продолжающегося курса облучения по каким-либо объективным маркерам;

поиск предикторов возможных лучевых осложнений.

Большой интерес у слушателей вызвал доклад доцента М.В. Франц (Уфа) на тему «Искусственный интеллект как основа онкологии будущего». Сообщение затронуло наиболее перспективные направления применения технологии, такие как:

создание программ для мобильных устройств, способных отслеживать информацию, связанную с состоянием здоровья, и выдавать рекомендации по его сохранению;

выявление групп риска для выполнения превентивных вмешательств;

повышение качества и автоматизация диагностики;

автоматизация анализа и описания медицинских изображений;

снижение времени выполнения административной работы медицинским работникам.

Что же мешает внедрению искусственного интеллекта в медицину?

Препятствиями для внедрения систем искусственного интеллекта в практику здравоохранения являются:

невысокая степень доверия к искусственному интеллекту;

использование искусственного интеллекта требует доступа к личным данным большого числа людей, а в обществе есть определенное недоверие в связи с тем, как эти данные будут использоваться и храниться;

технологии искусственного интеллекта требуют хранения данных в электронном виде во всей системе здравоохранения, глобальной совместимости и связности данных;

распределение ответственности за принимаемые решения между врачом и системой искусственного интеллекта.

Подводя итоги работы Школы, хочется отметить высокий уровень организации данного мероприятия и уровень докладов. Современная онкология развивается, движется вперед. Будущее онкологии закладывается сегодня.

Новые подходы в диагностике должны подсказать нам, правильно ли мы проводим скрининг, не устаревшие ли это методики? Что необходимо, чтобы внедрить современный диагностический комплекс?

Подходы к лекарственной терапии только за последние 20 лет менялись не единожды. Как подобрать дозу, как выбрать препарат из всей гаммы многочисленных химио-

препаратов, таргетных и иммунотаргетных? Вопрос чрезвычайно актуальный и непростой. Персонализация лекарственной терапии – одно из решений этой сложной задачи.

Персонализация лучевой терапии только набирает обороты, но ее ждет несомненный успех как и роботизацию, которая постепенно захватывает не только хирургические разделы онкологии.

Безусловно, на Школе были затронуты не все проблемы онкологии, их очень много. Тем ценнее данные, которые представили докладчики. Сегодня – эра надежд на определенные методы лечения и препараты. Акту-

альным является тренд использования таргетных и иммунотаргетных препаратов, но и его век недолог. Сейчас мы говорим о персонализации. В советские годы – это называлось индивидуализацией лечения, доказывался и обосновывался индивидуальный подход к каждому пациенту. Можно сказать, что длинная тропинка поиска путей подходов к лечению вернули нас к тем советским постулатам, но, безусловно, на ином качественном уровне (иммуногистохимия, молекулярная биология, генетика, геновая инженерия). Будет что-то дальше? Наверное. Но это уже следующая Школа.

Сведения об авторах

Липатов Олег Николаевич – д.м.н., профессор, зав. курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, председатель «Общество онкологов Республики Башкортостан».

Ганцев Шамиль Ханафиевич - д.м.н., профессор, чл.-корр. Академии наук Республики Башкортостан, зав. кафедрой онкологии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Моисеев Владимир Михайлович – д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», главный химиотерапевт г. Санкт-Петербурга.

Зайнуллин Феликс Шамильевич – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология. М:ГЭОТАР-Медиа; 2013 – 731с
2. Транскрипционный фактор nf- κ b как терапевтическая мишень в лечении злокачественных опухолей / Умезава К., Ганцев Ш.Х., Кзыргалин Ш.Р., Ямиданов Р.С., Ганцев К.Ш., Амиров Р.А., Логинова М.В. // Креативная хирургия и онкология. 2014. № 4. С. 69-75.
3. Ларионов Л.Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей // Л.Ф. Ларионов, С.А. Папоян. - Ереван : Айастан, 1976. – 638 с.
4. Charles Swanton. Intratumor Heterogeneity: Evolution through Space and Time // Cancer Research//2012.//Vol.17, P/ 4875-4882
5. Tannock I.F., Hickman J.A. Limits to Precision Cancer Medicine//The New England Journal of Medicine//2017.Vol.376, P. 95-97

СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

ПАМЯТИ УЧИТЕЛЯ

10 августа 2018 года исполняется 90 лет со дня рождения Наиля Гайнатовича Гатауллина. Это знаменательное событие для каждого, кто выбрал хирургическую стезю. «Надо любить хирургию в себе, а не себя в хирургии» – это его слова.

«Я доволен своими учениками, работающими почти во всех отраслях медицины. Горжусь их успехами, огорчаюсь, когда у них неприятности и неудачи. Всегда готов словом и делом поддержать их в сложных ситуациях. Я прекрасно понимаю, что мои звания не есть признание только моих личных заслуг, а подтверждение общих успехов в науке и практике всех моих учеников». Так утверждал и восхищался своими учениками наш дорогой Учитель.



Коллектив кафедры госпитальной хирургии БГМИ. В 1-м ряду 3-й слева – профессор Н.Г. Гатауллин. Уфа, 1978 г.

Большим знаменательным событием для развития кардиохирургии и сердечно-сосудистой хирургии Республики Башкортостан стало открытие 10 октября 2001 г. в столице республики Уфе Башкирского центра сердечно-сосудистой хирургии. В его состав вошли отделения сердечной и сосудистой хирургии, эндоваскулярной рентгенохирургии, анестезиологии и реанимации, клинико-биохимическая и бактериологическая лаборатории, поликлиника.

Рассчитанный тогда на 120 коек, а на сегодня на 203 койки, центр обслуживает население Республики Башкортостан (более 4 млн человек). Ежегодно его сотрудники выполняют более 9500 операций на сердце и сосудах пациентам всех возрастов, от раннего детского до пожилого. Стали рутинными операции протезирования клапанов сердца, аортокоронарного шунтирования (1650 опе-

раций в год), стентирования коронарных артерий и эндоваскулярной коррекции врожденных пороков сердца и др.

Что предшествовало этому событию? Когда началась и какой путь прошла сердечно-сосудистая хирургия в Республике Башкортостан? Каковы были ее первые шаги и кто был ее пионером? В каких условиях выполнялись первые операции на сердце и как развивалась кардиохирургическая служба Республики Башкортостан в дальнейшем? К сожалению, научно-исторических работ, освещающих эту тему, в отечественной литературе изложено недостаточно. Получить ответы на эти вопросы и явилось целью написания настоящей статьи.



Башкирский центр сердечно-сосудистой хирургии. Уфа, 2005 г.

Предпосылки

Датой начала развития хирургии сердца и сосудов в Республике Башкортостан мог стать 1954 г., когда заведующий кафедрой госпитальной хирургии Башкирского государственного медицинского института (БГМИ) профессор Анатолий Константинович Шипов выполнил первую в Республике Башкортостан перевязку открытого артериального протока. К сожалению, большая погибла во время операции от массивного кровотечения. Надо сказать, что интерес А.К. Шипова к хирургии сердца был не случаен. Еще в 1940 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Пути оттока крови при перевязке нижней полой вены», изданную несколькими годами позже в виде монографии, а свой опыт операций на сердце времен Великой Отечественной войны обобщил в 1948 г. в докторской диссертации «Материалы по клинике и патологии огнестрельных слепых ранений сердца и перикарда». Но после первой неудачи больше операций на сердце по пово-

ду заболеваний сердца или пороков А.К. Шипов не проводил.

Поэтому первая в республике успешная операция на сердце (митральная комиссуротомия) была проведена только в 1959 г. Ее выполнил тогда ещё молодой кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии БГМИ, ученик А.А. Вишневого и Н.И. Краковского Наиль Гайнатович Гатауллин. А помогали ему врачи-хирурги ГКБ № 8 г. Уфы.



Ассистент кафедры госпитальной хирургии БГМУ
Н.Г. Гатауллин. Уфа, 1958 г.

Однако именно А.К. Шипов предопределил начало сердечно-сосудистой хирургии в Республике Башкортостан, ибо ему и его ученикам (Г.П. Корнилаев, И.Р. Шагаров, К.С. Шахов, К.А. Шапошникова, А.Н. Жильцов, В.М. Маркушев и др.) принадлежит приоритет внедрения в республике интубационного наркоза. Как вспоминал Н.Г. Гатауллин: «В то время диагностической аппаратуры не было, диагноз ставили на основании аускультативной картины, рентгенографии сердца, ЭКГ. Но операции на сердце в клинике уже регулярно проводили под интубационным наркозом. Без этого вскрывать грудную полость было рискованно. Вот с этого-то и началось освоение сердечно-сосудистой хирургии в республике».

Кем же был Н.Г. Гатауллин и почему он стал пионером и основоположником сердечно-сосудистой хирургии в Республике Башкортостан?

Кардиохирургами не рождаются, ими становятся

Мысленно перенесемся в 1941 г. В то время Наилу было всего 13 лет. Ему, как и многим его сверстникам военных лет, заменившим в тылу отцов и старших братьев, пришлось познать все тяготы военного лихолетья. С раннего утра и до позднего вечера он пропадал в колхозной конюшне, ухаживая за

лошадьми. Затем работал помощником бригадира, разнорабочим в колхозе. Рано познав тяжесть крестьянского труда, голод и лишения, пережив тяжелые годы войны, Наиль научился искренне сопереживать людям, пропускать чужую боль через себя, через свое сердце.

Несомненно, что своими высоконравственными и эмоционально-волевыми качествами Наиль Гайнатович обязан в первую очередь родителям. Его отец – мудрый и добрый Гайнатулла-абзый и мать – Мугрикамал-апа из рода знаменитых мулл, мудрых воспитателей и просветителей передали своему любознательному сыну все свое душевное богатство и умение постигать мир через его красоту.



Гайнатулла-абзый и Мугрикамал-апа Гатауллины

Не потому ли Наиль начал рисовать? В тревожные военные годы, когда долгими зимними вечерами женщины, измученные непосильным трудом и каждодневными ожиданиями вестей с фронта, собирались на посиделки, Наиль рисовал их портреты. А потом его неумелые и порой наивные рисунки в треугольных конвертах уходили на фронт, сокращая расстояния и смягчая боль разлуки близких людей. Когда не было бумаги, он рисовал на заиндевевших оконных стеклах, на обрывках газет, на чистых страницах книг. Когда не было карандашей, рисовал углем.

Тогда-то у Наиля и зародилась мечта – стать художником. Жизнь распорядилась иначе, но профессию врача он выбрал неслучайно. Решающую роль в этом сыграл его родной дядя Р.И. Баянов, бывший военный врач, фронтовик, всю жизнь проработавший на сельском участке.

В 1946 г. после окончания национальной средней школы Наиль Гатауллин поехал в Уфу «учиться на врача». Наиль Гайнатович вспоминал, как ему не хотелось ехать в город с вещмешком. Увидев его замешательство, сельский учитель Гасым Сибатуллин отдал юноше свой, единственный на всю деревню, фа-

нерный чемодан. Этот чемодан верно прослужил Наилу все годы его учебы в институте.

Непросто было выпускнику сельской школы из башкирской глубинки сдавать вступительные экзамены в медицинский институт, особенно по русскому языку. Ведь русский язык в школе преподавался урывками из-за нехватки во время войны учителей. Недостаточное знание грамматики и орфографии мешало юноше и в первые годы учебы. Но уже с 3-го курса упорный и настойчивый Гатауллин стал отличником по всем предметам, включая иностранные языки.

После окончания института в 1951 г. Наиль Гайнатович был направлен в Куюргазинскую центральную районную больницу, где работал главным врачом и одновременно хирургом. Оперировать приходилось много. В основном это были urgentные операции на органах живота. Нередко он выполнял операции и на грудной клетке, а один раз даже при ранении сердца.

Проблема хирургического лечения заболеваний сердца стала интересовать его еще во время учебы в институте, когда на 5-м курсе он слушал лекции профессора А.К. Шипова, а затем познакомился с его научными трудами. Но и эта его мечта стать кардиохирургом долгое время казалась несбыточной. И тут ему улыбнулась удача.



Оперирует хирург ЦРБ Н.Г. Гатауллин. Куюр-Газы, 1954 г.

В конце 1954 г. простой районный хирург Н. Г. Гатауллин был направлен в Москву делегатом на XXVI Всесоюзный съезд хирургов. Для него это была огромная честь. Именно на этом съезде он впервые увидел А.Н. Бакулева, П.А. Куприянова, А.А. Вишневого и других корифеев отечественной грудной и зарождавшейся сердечно-сосудистой хирургии. С огромным вниманием слушал их доклады об операциях на сердце. В числе других делегатов Н.Г. Гатауллин присутствовал на показательной операции по удалению желчного пузыря под местным обезболиванием,

которую проводил А.А. Вишневский. Любопытно, что в одном из первых номеров журнала «Советский Союз» за 1954 г. была опубликована фотография делегатов съезда, присутствовавших на этой операции, в их числе был и Н.Г. Гатауллин.

Домой, в Башкирию, Наиль Гайнатович возвращался с твердым намерением поступить в аспирантуру в один из столичных институтов и сразу же по приезду направил соответствующие документы в Институт хирургии им. А. В. Вишневого АМН СССР, которым руководил член-корреспондент АМН СССР А.А. Вишневский.

В 1955 г., выдержав конкурс, Н.Г. Гатауллин стал аспирантом единственного в стране академического хирургического института. Экзамены у него принимали известные хирурги И.Г. Руфанов, С.П. Протопопов, Г.В. Алипов и сам А.А. Вишневский. Знаменитый хирург стал первым наставником Н.Г. Гатауллина на нелегком пути освоения хирургии сердца. Его вторым учителем и научным руководителем был заведующий хирургическим отделением института профессор Н.И. Краковский.



Аспирант Н.Г. Гатауллин (в 1-м ряду 2-й справа) и профессор Н.И. Краковский (в 1-м ряду 3-й слева) с больными, оперированными на сердце. Москва, 1956 г.

В то время в институте трудились выдающиеся в будущем кардиохирурги, а тогда – кандидаты медицинских наук Н.К. Таланкин и В.И. Бураковский.

«Николай Кузьмич Таланкин при мне стал доктором наук, – рассказывал Наиль Гайнатович. – Я до сих пор пользуюсь его великолепной книгой по врожденным порокам сердца, выпущенной в соавторстве с А.А. Вишневым. Н.К. Таланкин был выдающимся кардиохирургом, одним из основоположников хирургии врожденных пороков сердца. Он оперировал почти каждый день. Я присутствовал на этих операциях, помогал интубировать больных, обеспечивал работу наркозного аппарата. Обычно я ассистировал вторым или третьим ассистентом. Многому я

научился и у Владимира Ивановича Бураковского. Он тогда был научным сотрудником. И с ним мы тоже часто стояли за одним операционным столом».

Периодически Н.Г. Гатауллина удавалось ассистировать А.А. Вишневному. Маститый хирург любил оперировать с талантливым аспирантом. Наиль Гайнатович вспоминал, как в конце 1957 г. А.А. Вишневский вместе с В.И. Бураковским, А.М. Кудрявцевой и Т.М. Дарбиняном блестяще провели несколько операций в условиях искусственного кровообращения по поводу тетрады Фалло. Это были первые в СССР операции на открытом сердце.

Н.Г. Гатауллин тепло вспоминал Т.М. Дарбиняна, ставшего одним из основоположников анестезиологии и реаниматологии в нашей стране: «С Тиграном я не только работал как хирург. Мы с ним тесно общались, у нас наладились дружеские отношения. При мне он защитил кандидатскую диссертацию».

В аспирантуре Н.Г. Гатауллин освоил диагностику пороков и заболеваний сердца и сосудов, ежедневно ассистировал на операциях, сутками не отходил от оперированных и тяжелых больных, пока не научился оперировать и выхаживать их самостоятельно. В 1957 г. под руководством Н.И. Краковского он выполнил свою первую операцию на сердце.



Аспирант Н.Г. Гатауллин: «Первая операция на сердце прошла успешно!». Москва, 1957 г.

«Многое удалось мне познать и освоить в этом храме науки, тесно общаясь с замечательными сотрудниками Института Вишневого и других московских хирургических школ. Особенно желанными и полезными были приобретение и закрепление сложных элементов культуры общения с людьми», – написал позднее Наиль Гайнатович в своих воспоминаниях.

Трудолюбие и целеустремленность помогли Н.Г. Гатауллина досрочно завершить работу над кандидатской диссертацией и в 1959 г. успешно защитить ее в АМН СССР. Его основным рецензентом на апробации был В.И. Бураковский, «благословивший» работу, а одним из оппонентов – ученик А.В. Вишневого профессор Г.А. Рихтер. Тема диссертации «Значение кислородной терапии при хирургическом лечении больных митральным стенозом» имела в те годы большое практическое значение.

Наиль Гайнатович вспоминал свои первые научные статьи, опубликованные в годы учебы в аспирантуре: «Предоперационное применение кислородной терапии у больных с приобретенными пороками сердца» («Вестник хирургии», № 11, 1957), «Оксигенотерапия при хирургическом лечении больных митральными пороками сердца» («Здравоохранение Казахстана», № 9, 1958; в соавторстве с Н.И. Краковским), «К применению кислорода при остром отеке легких у больных митральным стенозом» («Казанский медицинский журнал», № 5, 1958) и «Кислородная терапия после операции митральной комиссуротомии» («Клиническая медицина», № 11, 1958).

Успешная защита диссертации открывала молодому специалисту двери в лучшие клиники столицы. Но молодой ученый предпочел вернуться в родную Башкирию, в свою alma mater, где приступил к работе в должности ассистента кафедры госпитальной хирургии, которой заведовал А.К. Шипов. В 1958 г. после его перехода на аналогичную кафедру Ярославского мединститута кафедру в Уфе возглавил профессор Л.Г. Гранов.

Кандидатов медицинских наук среди хирургов в Республике Башкортостан в те годы было человек 10, не более. А по сердечно-сосудистой хирургии Н.Г. Гатауллин был единственным в республике «остепененным» хирургом. Со свойственной ему увлеченностью Наиль Гайнатович занимался со студентами, щедро передавая им свои знания и навыки.

В конце 50-х годов он освоил практически все применяемые в то время операции на сердце (по закрытым методикам), легких, пищеводе, средостении, диафрагме. Но в душе вынашивал идею открыть в Уфе первое в республике отделение грудной хирургии. Ведь операции на органах грудной полости могли бы спасти от смерти сотни и тысячи больных. В 1961 г. идея претворилась в жизнь. Руководители Республики Башкортостан поддержали инициативу молодого хирурга. Решением Обкома КПСС и Облисполкома на базе ГКБ

№ 1 было открыто отделение грудной хирургии на 40 коек. Его руководителем был назначен ассистент кафедры госпитальной хирургии Н.Г. Гатауллин, а первыми сотрудниками стали Р.П. Козленко, Ф.Ф. Мухаметрахимов, Р.Ф. Мухаметрахимов, М.А. Шапошников, К.А. Федоров, Т.Н. Денисова и Р.А. Давлетов.

Выкroить койки в тесной больнице, достать оборудование, обучить врачей и персонал сложнейшим в те годы операциям – все это стоило молодому руководителю огромного труда, настойчивости, бессонных ночей. «Мы работали день и ночь, – вспоминал Н.Г. Гатауллин. – Внедряли новые методы исследования, диагностики и лечения. Выполняли митральные комиссуротомии, операции при хроническом и остром перикардите, ушивали ранения сердца». Тех больных Н.Г. Гатауллин помнил далеко не всех, но с некоторыми пациентами поддерживал теплые, дружеские отношения.

Отметим, что в основу работы нового подразделения легли организационные принципы основанного в 1956 г. в Москве академиком А.Н. Бакулевым Института грудной хирургии АМН СССР. Хирурги отделения регулярно оперировали на легких, пищеводе и сердце. Операции на сердце в первые годы после открытия отделения были не так часты – по 16-20 в год. В последующем их стало гораздо больше. В основном это были операции по поводу открытого артериального протока, митрального стеноза, перикардита. С 1974 г. в отделении стали оперировать больных с коарктацией аорты.



Профессор Н.Г. Гатауллин – заведующий кафедрой госпитальной хирургии БГМИ. Уфа, 1978 г.

Но Н.Г. Гатауллина интересовала не только кардиохирургия. В 1966 г. в г. Иваново он успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Послеоперационная спаечная болезнь брюшины». Так, в 38 лет Наиль Гай-

натович стал доктором медицинских наук, а спустя два года – профессором и возглавил кафедру госпитальной хирургии БГМИ.

В 1972 г. на базе отделения грудной хирургии клиники госпитальной хирургии по его инициативе была создана единая служба для жителей Уфы по оказанию специализированной помощи пострадавшим с проникающими ранениями грудной клетки. Внедрение новых методов диагностики и лечения ранений органов грудной клетки позволило резко снизить летальность этого тяжелого контингента больных.

В том же году приказом министра здравоохранения БАССР М.Х. Камалова при клинической больнице № 6 г. Уфы был построен новый хирургический корпус с отделениями сердечной, сосудистой, грудной и общей хирургии, где стал работать Н.Г. Гатауллин.

Открытие нового клинического центра позволило значительно расширить диапазон операций на сердце и сосудах. Выполнялись и уникальные вмешательства. Так, в 1979 г. Наиль Гайнатович успешно выполнил (под гипотермией) редкую и сложную операцию – эмболэктомию при тромбоэмболии легочной артерии у беременной женщины, которая в последующем успешно родоразрешилась.



Профессор Н.Г. Гатауллин на обходе. Уфа, 1978 г.

В 1975 г. при непосредственном участии Н.Г. Гатауллина в республике был впервые внедрен метод гипотермии при операциях на сердце, а в 1978 г. освоено искусственное кровообращение. К 1987 г. в центре было выполнено уже около 1200 операций на открытом сердце. Значительный вклад в развитие кардиохирургии в Башкирии в эти годы внесли братья Мухаметрахимовы, Ю.Б. Ионис, Ф.Я. Яруллина, Р.С. Ахметов, Б.В. Круглов и др.

Помимо создания целого направления в медицине Башкирии, сердечно-сосудистой хирургии, под руководством Н.Г. Гатауллина были разработаны и внедрены оригинальные спо-

собы профилактики и лечения бронхиальных свищей с применением медицинского клея и консервированного пяточного жира (аллопланты). Были разработаны уникальные технологии по профилактике послеоперационных инфекционных осложнений при операциях на сердце, совершенствованию материалов для пластики миокарда, созданию хирургических материалов с антибактериальными свойствами, разработке хирургического инструментария. Были проведены исследования по использованию вакцинных технологий в профилактике инфекционных осложнений в кардиохирургии, внедрены в практику методы активной и пассивной иммунизации с использованием комплексной стафило-протейно-синегнойной вакцины.

В 2003 г. в своих мемуарах Н.Г. Гатауллин писал: «Еще в годы учебы в Башкирском мединституте я четко понял, что на земле есть одна самая большая ценность – здоровье человека. Причем каждая личность неповторима и бесценна. И жизнь каждого человека, кем бы он ни работал, стоит того, чтобы ею восхищаться. Отсюда одна из самых основных задач медика не подорвать надежду, которая и есть первейшее условие выздоровления. Врач не может помочь больному, не любя его. Не зря говорят: нет ничего божественнее, чем любовь к людям. В сердце каждого из нас заложено чувство любви и добра. И это чувство должно быть особенно развито у нас, у врачей. Медицина и мораль всегда идут рука об руку. В медицине главным лекарством является сам врач». Именно эта заповедь и легла в основу созданной Н.Г. Гатауллиным за долгие годы работы научно-практической школы, причем в самых разных областях хирургии.

Ученики Наиля Гайнатовича и сегодня продолжают развивать сердечно-сосудистое и другие направления хирургии в Республике Башкортостан. Н.Г. Гатауллиным подготовлены 6 докторов и 30 кандидатов медицинских наук. Он является автором и соавтором 25 изобретений, десятков рационализаторских предложений, более 600 научных работ.

С 1993 г. кафедру госпитальной хирургии БГМУ, которой Н.Г. Гатауллин руководил в течение 27 лет, возглавил его ученик, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный врач Республики Башкортостан, доктор медицинских наук, профессор Владимир Вячеславович Плечев.

Школу заслуженного деятеля науки РСФСР и Республики Башкортостан, заслуженного врача Республики Башкортостан, профессора Н.Г. Гатауллина прошли лучшие

хирурги республики – Р.Ф. Мухаметрахимов, Ф.Ф. Мухаметрахимов, Ю.Б. Ионис, Р.П. Козленко, В.В. Плечев, В.С. Бузаев, Н.Г. Сибгатуллин, А.А. Евсюков, В.А. Сурков, В.Ш. Ишметов, А.М. Авзалетдинов и многие другие. «Работать с Наилем Гайнатовичем было легко, – вспоминает Р.Ф. Мухаметрахимов. – Это был спокойный, отзывчивый и, безусловно, очень эрудированный руководитель».

Более 25 лет возглавлял Н.Г. Гатауллин Правление Научного общества хирургов Башкирской АССР. Также он являлся почетным председателем Ассоциации хирургов Республики Башкортостан, членом Международного общества и Российской ассоциации хирургов. Его известность и авторитет среди российских хирургов были очень высоки, а заслуги перед Родиной были отмечены орденом Трудового Красного Знамени, Почетной грамотой Правительства Республики Башкортостан, памятной медалью Общества хирургов Н.И. Пирогова «За выдающиеся достижения в развитии хирургии» и другими медалями.

В последние годы своей жизни, несмотря на солидный возраст, он занимался педагогической деятельностью, публицистикой. Регулярно печатались его статьи в медицинских и массовых изданиях. Он много консультировал, проводил клинические обходы больных и даже оперировал. Обходы с его участием были школой врачебной мудрости и педагогического мастерства. В августе 2018 г. Наилу Гайнатовичу исполнилось бы 90 лет. Его жизненный путь – достойный пример для молодых врачей и специалистов. А изучение его жизненного и хирургического опыта поможет дальнейшему развитию хирургии и росту престижа медицинской науки.

А художником надо родиться

«Хотя главной для меня всегда была медицина, я никогда не забывал, что умею рисовать», – говорил Наиль Гайнатович. И это – сущая правда. Кисть и скальпель – вот два инструмента, которые в твердых руках хирурга Гатауллина творили чудеса – лечили душу и тело тысяч людей. В его архиве хранятся сотни графических работ – портреты выдающихся хирургов, его учителей, товарищей студенческих и аспирантских лет, близких друзей, врачей, корифеев отечественной медицины. Есть и несколько автошаржей.

Кроме портретов у Наиля Гайнатовича очень много живописных работ. Почти на всех его пейзажах – природа родного Башкортостана. В этих картинах – тонкая душа человека, который через сердечную боль и страдания своих больных видит красоту и хрупкость

мира. Полотна мастера, наполненные добром и любовью, передают ощущение душевного покоя и счастья.

На наш взгляд, это глубоко символично, что человек, всю свою жизнь возвращавший людям здоровье, утверждал жизнь во всей ее полноте не только у операционного стола, но и за мольбертом, врачую не только скальпелем, но и кистью.

Кардиохирургическая служба Республики Башкортостан сегодня

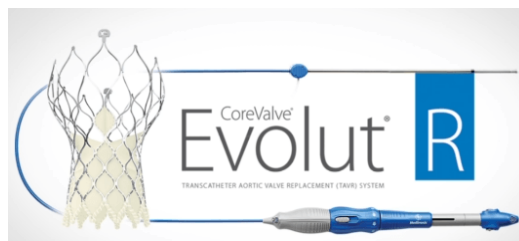
Сегодня в Республиканском кардиологическом центре ежегодно выполняется более 2500 операций с искусственным кровообращением. Широко проводятся вмешательства на 2- и 3-х клапанах сердца, уже выполнено 16 трансплантаций сердца, операций реваскуляризации миокарда и на дуге аорты. Освоены сложные вмешательства по поводу врожденных пороков сердца у новорожденных, при нарушениях ритма сердца. Стали привычными операции баллонной дилатации врожденных стенозов (включая пороки развития сердца новорожденных), установки кавафильтров с целью профилактики тромбоза легочной артерии, протезирования брюшного и грудного отделов аорты стент-графтами и эндоваскулярного протезирования аортального клапана.

Быстрыми темпами развивается кардиохирургическая служба в Клинике Башкирского государственного медицинского университета, где ежедневно выполняются открытые и эндоваскулярные оперативные вмешательства на коронарных артериях, артериях ветвей дуги аорты, на брюшном и грудном отделе аорты и на артериях нижних конечностей. Стали активно выполняться операции аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением и на работающем сердце «off-pump». Оказывается плановая и экстренная помощь больным с онкологическими заболеваниями, а также со сложными нарушениями ритма сердца. Больным со сложными нарушениями ритма сердца оказывается высокотехнологичная медицинская помощь – проводятся эндоваскулярные операции с применением электромагнитных технологий на системе Carto 3 (ежегодно более 40 операций в год). Также стали выполняться видеоторакоскопические абляции устьев легочных вен катетерами Gemini при фибрилляции предсердий (выполнено более 12 операций).

Клиника БГМУ стабильно удерживает первое место в Приволжском Федеральном округе по проведению операций транскатетерного протезирования аортального клапана, уже выполнено 38 операций. В 2018 г. стали

выполняться имплантации биопротезов аортального клапана последнего поколения CoreValve Evolute R.

Важным событием для Клиники БГМУ и Республики Башкортостан является открытие первого в Приволжском Федеральном округе в 2018 г. Центра роботической хирургии с робот-ассистированной хирургической системой «Da Vinci», где оказывается помощь больным с урологическими, онкологическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями органов дыхательной системы.



Биопротез аортального клапана последнего поколения CoreValve Evolute R

Ежегодно в Клинике БГМУ проводятся мастер-классы с привлечением ведущих специалистов Российской Федерации, Германии, Китая, Нидерландов, Польши и других стран.



Робот-ассистированная хирургическая система «Da Vinci»

Знаменательным событием в 2018 г. стало проведение Первого Российско-Китайского конгресса по лечению сердечно-сосудистых заболеваний с участием ведущих российских и иностранных специалистов кардиохирургического профиля, на котором проводились онлайн-трансляции операций из Республиканского кардиологического центра и Клиники БГМУ.

В ежегодных отчетах последних лет о состоянии сердечно-сосудистой хирургии по лечению приобретенных и врожденных пороков сердца, которые публикует НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, Республиканский кардиологический центр и Клиника БГМУ входят в первую десятку лучших клиник России, что лишний раз подтверждает правильность тех ориентиров развития сердечно-сосудистой хирургии в Республике Башкортостан, которые

были заложены ее родоначальником профессором Наилем Гайнатовичем Гатауллиным.



Н.Г. Гатауллин – бюст

Ученики часто вспоминают и благодарны Наилу Гайнатовичу Гатауллину за неоце-

нимую помощь в становлении их хирургического «фундамента» и считают его ангелом-хранителем хирургической службы Клиники БГМУ и Республики Башкортостан в целом. В холле актового зала Клиники БГМУ будет установлен бюст великого ученого, художника, врача-хирурга, учителя Н.Г. Гатаулина.

Ассоциация хирургов и все хирургическое сообщество Республики Башкортостан, учитывая заслуги Н.Г. Гатаулина перед здравоохранением нашей республики, выдвинуло предложение в администрацию города и в Правительство Республики Башкортостан назвать одну из улиц города Уфы и Клинику БГМУ именем Н.Г. Гатаулина, дабы увековечить его светлую память в сердцах медицинской общественности и жителей Республики Башкортостан.

*Заведующий кафедрой госпитальной хирургии,
Заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ
д.м.н., профессор В.В. Плечев*

*Профессор кафедры госпитальной хирургии,
зав. отделением рентгеноэндovasкулярных методов диагностики Клиники БГМУ
д.м.н., профессор В.Ш. Ишиметов*

МАХМУТ АХМЕТ-ВАЛЕЕВИЧ ГАЛЕЕВ



В этом году башкирская медицинская общественность отмечает 90-летие со дня рождения Махмута Ахмет-Валеевича Галеева – хирурга, ученого, заслуженного деятеля науки Российской Федерации и Республики Башкортостан, доктора медицинских наук, профессора.

М.А. Галеев – ученый необычайной широты научных интересов и исключительной научной добросовестности. Его работы отличались фундаментальностью и имели пионерский характер. Махмута Ахметовича по праву многие называли Учителем, создавшим свое научное направление. Его блестящие лекторские способности отмечали многие его современники. Он принимал активное участие в работе редакционных советов журналов «Вестник хирургии», «Здравоохранение Башкортостана», «Фельдшер и акушерка», Большой медицинской энциклопедии СССР в качестве соредактора по разделу «Общая хирургия». В течение многих лет М.А. Галеев был членом диссертационного совета Башкирского государственного медицинского университета, заместителем председателя Ассоциации хирургов Республики Башкортостан, членом общества хирургов-гепатологов, членом Проблемной комиссии по хирургии. За большие научные достижения Махмут Ахмет-Валеевич был награжден государственными наградами, в числе которых орден «Дружбы народов», медаль «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина». За большие успехи в подготовке квалифицированных кадров и проведении научных исследований М.А. Галееву в 1976 году присвоено почетное звание заслуженный деятель науки БАСССР, в 1997 году – заслуженный деятель науки Российской Федерации. В 1994 году он избран членом-корреспондентом Инженерной академии наук РБ.

М.А. Галеев родился 16 сентября 1928 года в семье рабочего в городе Оренбурге. В 1952 году окончил лечебный факультет Оренбургского медицинского института. Свою врачебную деятельность он начинал хирургом Темирской районной больницы Актюбинской области Казахской ССР. С 1955 по 1958 гг., пройдя по конкурсу, обучался и окончил с отличием аспирантуру при кафедре общей и госпитальной хирургии санитарно-гигиенического факультета 1-го Московского ордена Ленина медицинского института. После окончания аспирантуры в 1958 году защитил кандидатскую диссертацию, а в 1968 году – докторскую диссертацию. Махмут Ахмет-Валеевич – ученик известных в стране ученых, хирургов В.И. Стручкова и А.Н. Великорецкого. Кандидатская диссертация М.А. Галеева на тему "Техника панкреатокишечного анастомоза при резекции поджелудочной железы" (Москва, 1958) и докторская диссертация на тему "К вопросу этиологии, патогенеза и хирургического лечения желчнокаменной болезни" (Москва, 1968) явились основой для дальнейшего развития проблемы хирургической патологии гепатопанкреатодуоденальной зоны.



С 1958 года М.А. Галеев работал в Башкирском медицинском институте ассистентом кафедры госпитальной хирургии. С ноября 1960 по август 1961 и с сентября 1966 по май 1967 гг. исполнял обязанности проректора по учебной части; работал доцентом, затем профессором кафедры госпитальной хирургии. С сентября 1968 по сентябрь 1970 гг. работал заведующим кафедрой детской хирургии. В 1970 году избирается заведующим кафедрой общей хирургии. В феврале 1979 года он был избран заведующим кафедрой факультетской хирургии, в 1982 году – заведующим кафедрой хирургических болезней № 3, где продолжал работать до 1993



года. В 1993 году избран профессором кафедры общей хирургии БГМУ, и в этой должности работал до последних дней.

Им опубликовано более 370 научных работ, из них 9 монографий, посвященных хирургии желчнокаменной болезни, заболеваниям поджелудочной железы и гнойной хирургии. Среди них настольными книгами любого хирурга по сей день являются основополагающие монографии «Остеомиелит» (Москва, 1986), «Желчнокаменная болезнь и холецистит (Уфа, 1997). Одним из первых хирургов Башкортостана он стал выполнять операции при хронических гепатитах и циррозах печени, внедрять лазерную хирургию при лечении гнойно-воспалительных заболеваний, гипербарическую оксигенацию при лечении перитонита. Им разработана оригинальная методика техники панкреато-кишечного анастомоза при резекции поджелудочной железы, получившая его имя (Метод М.А. Галеева, «Справочник хирургических операций», Киев, 1979). Под руководством М.А. Галеева защищено 15 кандидатских и 5 докторских диссертаций.

Многие ученики М.А. Галеева являются заведующими кафедрами, доцентами и ассистентами, главными врачами районов и заведующими отделениями. Они будут помнить и чтить память профессора Махмута Ахмет-Валеевича Галеева.

*Заведующий кафедрой общей хирургии БГМУ,
заслуженный врач РФ и РБ, заслуженный деятель науки РБ,
профессор М.А. Нартайлаков*

*Доцент кафедры общей хирургии БГМУ
Д.Р. Мушаратов*

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

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья (три экземпляра)**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах**
- 5. Иллюстрации (при их наличии в статье)**
- 6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантии авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

[3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

- Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

- Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

- Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

- ✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

- ✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

- ✓ Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.

- ✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

- ✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

- ✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

- ✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

- ✓ С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Дата выхода 27.06.2018 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 16,28. Тираж 500 экз. Заказ № 35.

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