

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 13, № 4 (76) Июль-Август 2018 г.

Редакционная коллегия

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

Дата выхода: 30.08.2018
Формат 60×84 ¹/₈
Условных печатных листов – 10
Заказ № 56
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 4 (76), July-August, 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.Gilmutdinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. V.L.Kovalenko, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. V.V.Novitski, academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. V.G.Sakhaudinov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan (Ufa); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tut'yan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chreshnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

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

Editorial Office:

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

Scientific Editor	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

Э.Г. Крюкова, Б.А. Аксельрод, В.В. Стадлер, М.О. Воздвиженский ВЫБОР МЕТОДА ВВОДНОЙ АНЕСТЕЗИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ КОМПРЕССИИ	5	E.G. Kryukova, B.A. Akselrod, V.V. Stadler, M.O. Vozdvizhenskiy CHOICE OF THE METHOD OF INTRODUCTORY ANESTHESIA IN ONCOLOGICAL PATIENTS WITH MEDIASTINAL COMPRESSION SYNDROME
А.Ф. Нуриманшин, Р.Р. Богданов, М.Ш. Кашаев, П.И. Миронов ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫБОРА МЕТОДА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СОННЫХ АРТЕРИЯХ	9	A.F. Nurimanshin, R.R. Bogdanov, M.Sh. Kashaev, P.I. Mironov OPTIMIZATION OF THE CHOICE OF ANESTHESIOLOGICAL SUPPORT IN PATIENTS OPERATED ON CAROTID ARTERY
В.В. Плечев, Р.Ю. Рисберг, И.В. Бузаев, М.Р. Нигматуллин ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕСТЕНОЗА В КОРОНАРНОМ СТЕНТЕ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ	14	V.V. Plechev, R.Yu. Risberg, I.V. Buzaev, M.R. Nigmatullin PREDICTION OF RESTENOSIS IN THE CORONARY STENT AT THE ACUTE CORONARY SYNDROME
А.Г. Яшук, И.Р. Рахматуллина, И.И. Мусин, К.А. Камалова, К.Н. Яшук ТРЕНИРОВКА МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА ПО МЕТОДУ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ У ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ВАГИНАЛЬНЫХ РОДОВ	17	A.G. Yashuk, I.R. Rakhmatullina, I.I. Musin, K.A. Kamalova, K.N. Yashuk PELVIC FLOOR MUSCLES TRAINING BY THE METHOD OF BIOLOGICAL FEEDBACK IN PRIMIGRAVIDAS AFTER VAGINAL DELIVERY
И.В. Сахаутдинова, Л.Р. Ложкина, Л.Ф. Азнабаева, Н.Н. Курчатова, Э.М. Зулкарнеева, А.И. Галимов ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ ГЕМАТОМОЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ ПРОГЕСТЕРОНА	22	I.V. Sakhautdinova, L.R. Lozhkina, L.F. Aznabaeva, N.N. Kurchatova, E.M. Zulkarneeva, A.I. Galimov PREGNANCY COURSE IN WOMEN WITH RETROCHORIAL HEMATOMA AGAINST PROGESTERONE PREPARATIONS
Э.Р. Камаева, Г.Х. Мирсаева, О.Л. Андрианова К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ	26	E.R. Kamaeva, G.Kh. Mirsaeva, O.L. Andrianova TO THE ISSUE OF PATHOGENETIC THERAPY OF PATIENTS SUFFERING FROM SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Т.И. Биккузин, В.Н. Павлов, Y. She, H. Zhang ПОЛУЧЕНИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ КЕРАТОЦИТОВ РОГОВИЦЫ	31	T.I. Bikkuzin, V.N. Pavlov, Y. She, H. Zhang OBTAINING HUMAN INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS FROM CORNEAL KERATOCYTES
А.Р. Казеева, К.А. Пупыкина, В.В. Пупыкина МАКРОСКОПИЧЕСКИЙ И МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗЫ СЫРЬЯ КРОВОХЛЕБКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ	34	A.R. Kazeeva, K.A. Pupykina, V.V. Pupykina MACROSCOPIC AND MICROSCOPIC ANALYSIS OF BURNET HERBAL RAW MATERIAL

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Э.Р. Гизатуллина, А.А. Маршинская, Э.Р. Яркеева, И.В. Григорьев АНАТОМИЯ КАНАЛОВ ПОСТОЯННЫХ РЕЗЦОВ И КЛЫКОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПО ДАННЫМ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ	40	E.R. Gizatullina, A.A. Marshinskaya, E.R. Yarkееva, I.V. Grigoriev ANATOMY OF THE CHANNELS OF PERMANENT INCISORS AND CANINES OF THE LOWER JAW ACCORDING TO THE CONE-RAY COMPUTED TOMOGRAPHY
А.С. Панферов, С.В. Котов СЛУЧАЙ ВЫПОЛНЕНИЯ ОДНОМОМЕНТНОЙ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ МИНИ-ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ ПАЦИЕНТКЕ С ДВУСТОРОННИМ НЕФРОЛИТИАЗОМ	43	A.S. Panferov, S.V. Kotov CASE REPORT OF SIMULTANEOUS BILATERAL MINIPERCUTANEOUS NEPHROLITHOTRIPSY IN PATIENT WITH BILATERAL NEPHROLITHIASIS
О.А. Князева, С.И. Уразаева, И.Г. Конкина, Ю.И. Муринов ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОНАТОВ 3D-МЕТАЛЛОВ НА АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ IN VIVO ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИММУНОДЕФИЦИТЕ	48	O.A. Knyazeva, S.I. Urazaeva, I.G. Konkina, Yu.I. Murinov INFLUENCE OF GLUCONATES OF 3D METALS ON THE ACTIVITY OF ENZYMES AND OXIDATIVE PROCESSES IN VIVO AGAINST EXPERIMENTAL IMMUNODEFICIENT

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.А. Гумеров, Р.Р. Баязитов, А.Е. Неудачин, Г.Г. Латыпова, Д.С. Новоженнина ПЕРФОРАЦИЯ ЖЕЛУДКА У НОВОРОЖДЕННЫХ	53	A.A. Gumerov, R.R. Bayazitov, A.E. Neudachin, G.G. Latypova, D.S. Novozhenina NEONATAL GASTRIC PERFORATIONS
Ш.Х. Ганцев, М.В. Франц ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ КАК ИНСТРУМЕНТ ПОДДЕРЖКИ В ПРИНЯТИИ РЕШЕНИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	67	Sh.Kh. Gantsev, M.V. Frants ARTIFICIAL INTELLIGENCE AS A TOOL FOR DECISION-MAKING SUPPORT IN THE DIAGNOSTICS OF ONCOLOGICAL DISEASES

Р.Р. Шарафиев, А.Р. Асадуллин, В.Л. Юлдашев,
А.В. Анцыборов, Л.В. Лямина, Э.А. Ахметова
**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА
ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ/ГИПЕРАКТИВНОСТИ.
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

71

R.R. Sharafiev, A.R. Asadullin, V.L. Yuldashev,
A.V. Antsyborov, L.V. Lyamina, E.A. Akhmetova
**GENETIC PECULIARITIES OF ATTENTION
DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD).
UPDATE STATUS OF THE PROBLEM**

ЮБИЛЕИ

**ТАЛГАТ РАХИМЬЯНОВИЧ ЗУЛЬКАРНАЕВ
(К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

80

**БОРИС СЕРГЕЕВИЧ ПОЛОЖИЙ
(К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

82

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

84

УДК 616.27-006.6-089.5-035-072.7:615.211

© Коллектив авторов, 2018

Э.Г. Крюкова¹, Б.А. Аксельрод², В.В. Стадлер¹, М.О. Воздвиженский¹
**ВЫБОР МЕТОДА ВВОДНОЙ АНЕСТЕЗИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
 С СИНДРОМОМ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ КОМПРЕССИИ**

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкодиспансер», г. Самара²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва

Анестезиологическое обеспечение у пациентов с массивными опухолями средостения остается актуальной проблемой торакальной анестезиологии, поскольку у данной категории больных заболевание часто осложняется синдромом медиастинальной компрессии (СМК), что приводит к высокому риску гемодинамических и дыхательных нарушений во время вводной анестезии.

Нами был предложен метод проведения вводного наркоза пациентам с СМК методом масочной ингаляционной анестезии препаратом севофлуран без применения мышечных релаксантов. Для оценки степени компрессии средостения предложена функциональная ортоклиностагическая проба – перевод пациента в положение Фовлера с наклоном в 45° с определением динамики сердечного индекса.

Полученные результаты показали, что вводная ингаляционная анестезия препаратом севофлуран у больных с выявленным во время функциональной пробы синдромом медиастинальной компрессии (увеличение сердечного индекса в положении Фовлера) предпочтительна, поскольку она характеризуется более стабильными показателями среднего артериального давления, меньшим количеством и тяжестью критических инцидентов.

Ключевые слова: опухоли средостения, анестезия, функциональные пробы, сердечный индекс, севофлуран.

E.G. Kryukova, B.A. Akselrod, V.V. Stadler, M.O. Vozdvizhenskiy
**CHOICE OF THE METHOD OF INTRODUCTORY ANESTHESIA
 IN ONCOLOGICAL PATIENTS WITH MEDIASTINAL COMPRESSION SYNDROME**

Anesthesia in patients with massive mediastinal tumors remains a current problem of thoracic anesthesiology as at this category of patients the disease often is complicated by the syndrome of a mediastinal compression (MCS) that results in high risk of haemodynamic and respiratory problems during anesthesia induction.

We have proposed a technique of anesthesia induction to patients with MCS by method of mask inhalation anesthesia with sevoflurane excluding muscular relaxants. For assessment of degree of a mediastinal compression we offered functional orthoclinostatic test - transfer of the patient to the Fovler's position with an inclination by 45° with determination of dynamics of the cardiac index.

The results have shown that inhalation anesthesia induction with sevoflurane is a preferable method in patients with mediastinal compression syndrome, revealed during functional test (increase in the cardiac index in the Fovler's position). It is characterized by more stable parameters of mean arterial pressure, less number and severity of critical incidents.

Key words: mediastinal tumors, anesthesia, functional tests, cardiac index, sevoflurane.

Общая анестезия у пациентов с массивными опухолями средостения до настоящего времени представляет проблему для анестезиолога, поскольку сопряжена с высоким риском гемодинамических и вентиляционных нарушений. Причиной их является синдром медиастинальной компрессии (СМК), который часто не имеет явных клинических проявлений у бодрствующего пациента в предоперационном периоде и впервые проявляется только во время вводной анестезии на фоне использования мышечных релаксантов и ИВЛ [9,13]. Проблема усугубляется тем, что хирургические вмешательства данной группе больных часто предпринимаются с диагностическими целями, что создает повышенные требования к безопасности [7]. Степень компрессии средостения кроме размеров опухоли зависит также от топографо-анатомических отношений к окружающим органам, степени ее фиксации к грудной стенке [11,12].

Одними из основных нерешенных вопросов являются возможность безопасного проведения общей анестезии, а также выбор ее оптимальной методики. У пациентов с выраженной медиастинальной компрессией только перевод в горизонтальное положение может привести к декомпенсации вентиляционных и гемодинамических нарушений. По причине крайне высокого операционно-анестезиологического риска больным нередко отказывают в проведении хирургического вмешательства, что препятствует точной гистологической диагностике и, как следствие, выбору оптимальной стратегии онкологического лечения [2].

Однако появление новых методологических подходов в современной анестезиологии, управляемых анестетиков и мышечных релаксантов частично помогает найти решение проблемы общей анестезии у больных с СМК [5,7,8].

Цель исследования – определить оптимальную методику вводной анестезии у пациентов с массивными опухолями средостения, позволяющую снизить риск гемодинамических и вентиляционных осложнений.

Материал и методы

В исследование включены 130 пациентов, прооперированных в торакальном отделении ГБУЗ «Самарский областной клинический онкодиспансер» в 2009-2017 гг.

Критерии включения: пациенты с опухолями средостения, занимающими более

30% ширины грудной клетки (медиастинальный торакальный индекс более 30%, возраст 18-70 лет), готовящиеся к радикальным и диагностическим хирургическим вмешательствам под общей анестезией.

Критерии исключения: хронические заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем в стадии декомпенсации, дыхательная недостаточность 3-й стадии.

Антропометрические параметры исследуемой группы больных приведены в табл. 1.

Таблица 1

Антропометрические параметры обследованных больных			
Показатели	Mean±SD	Minimum	Maximum
Возраст, лет	44,6±14,3	19	69
Масса тела, кг	79,0±20,8	48	155
Рост, см	168,4±8,5	150	192
Индекс массы тела	27,9±7,3	18	57

Для оценки выраженности СМК всем больным выполнялась функциональная проба (ФП), в результате которой пациенты были разделены на 2 группы по наличию (группа б) и отсутствию (группа а) СМК. ФП проводилась в операционном блоке накануне вмешательства. Во время пробы проводился мониторинг сердечного индекса (СИ) методом биоимпедансной реовазографии аппаратом Диамант М (ЗАО «Диамант», Санкт-Петербург), мониторинг – аппаратом Philips IntelliVue MP50 (Boeblingen, Germany) (оценка ЧСС, неинвазивного АД, SatO₂). Пациент укладывался на кушетку, подключались реовазограф и анестезиологический монитор. Через 10 мин нахождения больного в горизонтальном положении снимались исходные показатели. После этого пациент переводился в положение Фовлера (с наклоном 45%), через 5 минут повторно проводилась регистрация данных. В норме при проведении ортоклиностатической пробы при перемене положения тела из горизонтального в положение с поднятым головным концом происходит снижение АД и сердечного индекса на 5-15% от исходного [7]. Патологическое увеличение сердечного индекса в полусидячем положении больного с поднятым головным концом кровати расценивалось как признак компрессии органов средостения. Уменьшение степени обструкции дыхательных путей при поднятии головного конца расценивалось как признак компрессии верхних дыхательных путей [10,11].

Пациенты обеих групп были разделены на подгруппы в зависимости от выполненного вида анестезии.

В 1-й группе больных (n=62, группа исследования) проводилась ингаляционная

вводная анестезия севофлураном. Из них 1а подгруппа включала 33 пациента без СМК, 1б подгруппа – 29 пациентов с СМК. 2-я (контрольная) группа включала 68 больных, которым вводная анестезия выполнялась по методике тотальной внутривенной анестезии (ТВВА). Из них у 34 пациентов (2а подгруппа) не выявлено СМК, у 34 больных (2б) выявлен СМК. Анализ показателей во 2-й группе проводился ретроспективно (табл. 2).

Операции выполнялись в условиях общей анестезии с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких аппаратом Drager Fabius GS в режиме вентиляции по объему. Пациентам 1-й группы проводилась вводная ингаляционная анестезия севофлураном. Плотное зафиксировав лицевую маску на лице пациента, начинали инсuffляцию газонаркотической смеси при потоке свежих газов (ПСГ) 8 л/мин, концентрации севофлурана 8 об.% на испарителе, фракции кислорода (FiO₂) 0,75 после предварительного заполнения дыхательного контура. После потери сознания продолжали насыщение пациента анестетиком в течение 2-2,5 мин. После достижения необходимой для ларингоскопии глубины анестезии выключали поток газонаркотической смеси выполняли интубацию трахеи [3]. Во 2-й (контрольной) группе проводилась вводная ТВВА: диазепам 5-10 мг (средняя доза 0,1 мг/кг), фентанил 0,1 мг (средняя доза 0,0013 мг/кг), пропофол (средняя доза 1,3 мг/кг), в качестве миорелаксанта использовался рокурония бромид – 0,4 мг/кг. Пациенты обеих групп находились в положении Фовлера. Всем пациентам проводился стандартный анестезиологический мониторинг аппаратом Philips IntelliVue MP50 (ЧСС, не-

инвазивный и инвазивный мониторинг АД, SatO₂). Мониторировались пиковое давление вдоха (Drager Fabius GS) и сердечный индекс (СИ) по методу Фика (аппарат NICO).

Во время анестезии проводился анализ частоты критических инцидентов (КИ) [4]. К КИ мы относили снижение среднего артериального давления на 25% и более, нарушения сердечного ритма и снижение Sat O₂ ниже 90%.

Для статистического анализа использовали пакет программ SPSS 21 (лицензия № 20130626-3). Сравнение двух независимых групп выполняли по критерию Манна–Уитни–Вилкоксона, а сравнение связанных групп с помощью парного критерия Вилкоксона. Для качественных признаков выполняли анализ таблиц сопряженности с расчётом статистики χ^2 Пирсона (хи-квадрат) с поправкой Йетса на непрерывность.

В качестве описательных статистик в работе приведено среднее (М) и среднеквадратическое отклонение (s): М±s, на графиках показаны среднее и его 95% доверительный интервал. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

По частоте встречаемости СМК группы сопоставимы (1-я группа n=29, 46,7% против 2 гр. n=34, 50%, $p=0,848$ по χ^2).

В 1-й группе достоверных различий в реакции на анестезию у пациентов с наличием и отсутствием СМК не выявлено (табл. 3).

У пациентов с СМК течение анестезии было более стабильным при проведении вводной анестезии севофлураном по сравнению с ТВВА. Нами выявлены различия в динамике АД, SatO₂, Р вдоха.

В группе без компрессии достоверных различий в течении анестезии не выявлено.

Таблица 2

Показатели гемодинамики во время проведения функциональной пробы

Показатели	1-я группа (севофлуран)			2-я группа (ТВВА)		
	компрессии средостения нет 1а гр.(n=33)	компрессия средостения есть 1б гр.(n=29)	p	компрессии средостения нет 2а гр.(n=34)	компрессия средостения есть 2б гр.(n=34)	p
СИ исход.	3,53±0,76	2,53±0,49	<0,001	3,44±0,72	2,37±0,59	<0,001
СИ 5 мин.	3,18±0,80	3,14±0,51	0,441	3,04±0,76	3,17±1,25	0,728
Изменение СИ, %	-10,66±5,13	26,18±18,71	<0,001	-12,04±6,75	34,21±35,79	<0,001
Изменение СИ, абс	-0,35±0,14	0,61±0,38	<0,001	-0,39±0,20	0,80±1,02	<0,001
p парн	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
АД сред. Исходное	93,90±9,82	91,45±11,81	0,274	91,76±8,02	88,28±12,45	0,184
АД сред. 5 мин	87,30±8,85	95,28±11,61	0,007	85,43±9,16	91,97±11,	0,009
Изменение АД средн.	-6,60±6,71	3,83±5,30		-6,33±7,28	3,69±7,06	<0,001
p	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,008	
ЧСС исходное	72,91±8,77	81,34±12,71	0,007	78,21±11,26	78,09±14,83	0,969
ЧСС 5 мин	73,27±7,70	77,28±10,34	0,131	79,38±11,12	76,03±12,43	0,134
Изменение ЧСС	0,36±4,66	-4,07±5,04	<0,001	1,18±5,81	-2,06±10,97	0,257
p парн	0,355	<0,001		0,105	0,345	
sat O ₂ исх.	99,64±1,14	99,00±1,73	0,042	99,53±1,05	98,22±2,90	0,016
sat O ₂ 5 мин	99,73±0,80	99,62±0,86	0,275	99,79±0,48	98,53±2,08	0,001
Изменение SatO ₂	0,09±0,38	0,62±1,01	0,005	0,26±0,96	0,31±2,60	0,864
p	0,180	0,004		0,141	0,372	

Таблица 3

Показатели гемодинамики в группах сравнения

Показатели	Без СМК			С СМК		
	севофлуран 1а	ТВВА 2а	p	севофлуран 1б	ТВВА 2б	p
АД сред. исходное	90,05±11,49	91,69±8,42	0,517	93,29±11,53	90,37±11,36	0,316
АД сред. после анестезии	82,76±10,76	79,80±7,34	0,202	85,54±10,68	73,26±10,44	<0,001
Изменение АД средн.	-7,29±6,13	-11,88±7,77	0,017	-7,75±9,07	-17,11±9,27	<0,001
ЧСС исходное	76,33±12,72	79,94±13,29	0,295	88,00±21,06	78,03±15,43	0,034
ЧСС после анестезии	70,33±11,27	80,65±14,44	0,002	82,83±23,62	75,62±15,15	0,149
Изменение ЧСС	-6,00±10,03	0,71±6,24	0,003	-5,17±15,70	-2,41±12,77	0,445
Sat O ₂ исходное	100,00±0,00	100,00±0,00	1,000	100,00±0,00	100,00±0,00	1,000
SatO ₂ после	99,88±0,55	99,88±0,33	1,000	99,83±0,47	97,79±7,39	0,143
Изменение SatO ₂	-0,12±0,55	-0,12±0,33	1,000	-0,17±0,47	-2,21±7,39	0,143
Р вдоха	14,82±2,88	14,50±2,29	0,625	16,34±3,25	20,18±6,35	0,005

У пациентов без СМК в группе 1а зафиксировано 3 КИ (9% случаев, снижение АД), во 2а – 5 КИ (14% случаев, снижение АД, $p=0,709$). В группе с СМК в 1б группе

(севофлуран) выявлено 7 КИ (29% случаев), а во 2б (ТВВА) – 13 КИ (38% случаев) $p=0,283$.

Различия в количестве КИ в группах с СМК между 1б (севофлуран) и 2б (ТВВА)

группами были статистически недостоверны ($p=0,167$). Однако КИ во 2б группе были более тяжелыми. Все 7 КИ в группе 1б были связаны со снижением артериального давления ниже 25% от исходного. Нарушений легочной вентиляции зафиксировано не было. У пациентов 2б группы отмечалось значительное снижение среднего АД, что в 4-х случаях потребовало вазопрессорной поддержки. Наиболее тяжелым, угрожающим жизни осложнением было падение Sat O_2 во 2б группе. В этой же группе у 1 пациентки выявлено увеличение давления в дыхательных путях выше 40 мбар, нарушение легочной вентиляции и снижение Sat O_2 до 57%. Причиной падения сатурации было сдавление трахеи и главных бронхов ниже уровня, где возможно формирование трахеостомы. Адекватной вентиляции легких удалось достичь только при перемещении пациента в положение с приподнятым головным концом (положение Фовлера).

Результаты ретроспективного анализа показали, что у больных с СМК проведение ТВВА сопровождается значительным риском развития осложнений. Трудность проведения ТВВА на основе пропофола требует введения мышечных релаксантов, а также ТВВА может привести к значительной гипотонии на фоне СМК. Применение мышечных релаксантов увеличивает степень компрессии дыхательных путей в связи с устранением компенсирующего влияния мускулатуры грудной клетки, в первую очередь диафрагмы. Выключение спонтанного дыхания с началом ИВЛ приводит к увеличению внутригрудного давления, что также способствует увеличению степени компрессии. Неудовлетворенность

результатами привела к поиску более безопасной методики вводной анестезии у данной категории больных.

Выполненные до нашего исследования работы рекомендуют наиболее управляемые виды анестезии по возможности с сохранением спонтанного дыхания [1]. Появление современных управляемых ингаляционных анестетиков, лишенных недостатков прежних средств для ингаляционной анестезии, привело к возможности решения этой проблемы. Использование систем стерильного ламинарного потока воздуха в операционной и отведения отработанных газов из наркозно-дыхательного аппарата, а также соблюдение правильной техники проведения масочной ингаляционной анестезии свели к минимуму загрязнение операционной ингаляционными анестетиками и сделало данную методику безопасной для медицинского персонала.

Ограничение исследования. Несмотря на то, что наша работа показала более стабильное течение вводной анестезии в группе с применением севофлурана, по количеству КИ разницы не выявлено. Требуется проведение дальнейших исследований для увеличения группы пациентов.

Выводы

1. Ингаляционная вводная анестезия на основе севофлурана в отличие от ТВВА является предпочтительным методом для пациентов с синдромом медиастинальной компрессии.

2. Для пациентов с опухолями средостения без синдрома медиастинальной компрессии оба типа вводной анестезии одинаково эффективны.

Сведения об авторах статьи:

Крюкова Элеонора Георгиевна – врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ СОКОД. Адрес: 443031, г. Самара, ул. Солнечная, 50. E-mail: elkrukova@rambler.ru.

Аксельрод Борис Альбертович – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения кардиоанестезиологии, зав. отделением кардиоанестезиологии-реанимации №2 ФГБНУ «Российский научный Центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского». Адрес: г. Москва, Абрикосовский переулок, 2.

Стадлер Владимир Владимирович – к.м.н., доцент, зав. отделением анестезиологии-реанимации ГБУЗ СОКОД. Адрес: 443031, г. Самара, ул. Солнечная, 50.

Воздвиженский Михаил Олегович – д.м.н., зам. главного врача по лечебной работе ГБУЗ СОКОД. Адрес: 443031, г. Самара, ул. Солнечная, 50.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горобец Е.С. Анестезиологические проблемы трахеобронхиальной обструкции у больных с опухолями средостения: дис.... д-ра мед. наук. – М., 1993. – С.2-4.
2. Джумабаева Б.Т. Медиастинальные лимфосаркомы: диагностика, клиника, лечение: автореф. дис.... д-ра мед. наук. код спец. 14.00.29. город, 2004. – С.32-34.
3. Замятин, М.Н. Индукция и поддержание анестезии севофлураном: методические основы техники VIMA. – М., 2010. – С.17-20.
4. Казакова Е.А. Внутренний медицинский аудит на основе регистрации критических инцидентов в отделении анестезиологии многопрофильной клиники: дис... канд. мед. наук. – М., 2007. – С.12-28.
5. Козлова Е.М. Респираторные эффекты севофлурана, минимальная альвеолярная концентрация угнетения дыхания: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – С.25.
6. Корнеев, Н.В. Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии/ Н.В. Корнеев, В.Т. Давыдова. – М.: Медика, 2007. – С. 117-121.
7. Кузьков, В.В. Инвазивный мониторинг гемодинамики в анестезиологии и интенсивной терапии/В.В. Кузьков, М.Ю. Киров. – Архангельск, 2008. – С.177-192.

8. Рябова О.С. Изофлуран и севофлуран в анестезиологическом обеспечении торакальных операций с длительной искусственной одноклещевой вентиляцией у пациентов высокого риска: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – С.21-22.
9. Шавлохов В.С. Хирургические вмешательства в диагностике и терапии лимфатических опухолей средостения и легких: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – С.56-59.
10. Neuman, Weingarten, Abramovitz. The anesthetic management of the patient with an anterior mediastinal mass. Anesthesiology 60(2). 144. 1994. Hospital Physician, January, 2009, P.42-46.
11. Perez-Soler R., McLaughlin P., Velasquez W.S. [et al.]. Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma // J. Clin. Oncol. – 1984. – Vol. 2. – P. 260.
12. Sandeep Kumar Kar. Cardiovascular and Airway Considerations in Mediastinal Mass During Thoracic Surgery. Experimental and Clinical Cardiology, December, 2014. P.3-8.
13. Thoracic Anaesthesia. Edited by J.N.Wilkinson, S.H. Pennefather, R.A.McCahon – 2011, P.522.

REFERENCES

1. Gorobec E.S. Anesteziologicheskie problemy traheobronhial'noj obstrukcii u bol'nyh s opuholjamis sredostenija (Anesthesiology problem of tracheobronchial obstruction in patients with mediastinal tumors), dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni doktor medicinskih nauk, Moskva. 1993g. (In Russ).
2. Dzhumabaeva B. T., Mediastinal'ny limfom Sarkomy. diagnostika, klinika, lechenie (Mediastinal lymphosarcoma. diagnostics, clinic, treatment), avtoref. dis. na soisk. uchen. step. d-ra med. nauk. kod spec. 14.00.29. Dzhumabaeva B. T.- 2004 (In Russ).
3. Zamiatin M.N. Indukcija i podderzhanie anestezi sevofluranom: metodicheskie osnovy tehniki VIMA (Induction and maintenance of anesthesia with sevofluran: methodical bases of the VIMA equipment) Moskva, 2010.
4. Kazakova E.A. Vnutrennij medicinskij audit na osnovе registracii kriticheskih incidentov v otdelenii anesteziologii mnogoprofil'noj kliniki (Internal medical audit on the basis of registration of critical incidents in office of anesthesiology of versatile clinic). Dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk, Moskva 2007g. (In Russ).
5. Kozlova E.M. Respiratornye jeffekty sevoflurana, minimal'naja al'veoljarnaja koncentracija ugnetenija dyhanija (Respiratory effects of a sevofluran, the minimum alveolar concentration of oppression of breath), dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk, Nauchno-issledovatel'skij institut obshhej reanimologii imeni V.A. Negovskogo Rossijskoj akademii medicinskih nauk, Moskva 2012 g. (In Russ).
6. Komeev N.V., Davydova V.T. Funkcional'nyye nagruzochnye proby v kardiologii (Functional load tests in cardiology). Medika 2007g. (In Russ)
7. Kuz'kov V.V., Kirov M.Ju. Invazivnyj monitoring gemodinamiki v anesteziologii i intensivnoj terapii (Invasive monitoring of haemodynamics in anesthesiology and intensive care). Arhangel'sk 2008g. (In Russ).
8. Rjabova O.S., Izofluran i sevofluran v anesteziologicheskom obespechenii torakal'nyh operacij s dlitel'noj iskusstvennoj odnolegochnoj ventilacijей u pacientov vysokogoriska (Izofluran and sevofluran anesthesia in thoracic operations with long artificial one-pulmonary ventilation in patients of high risk). dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk. Moskva 2007. (In Russ).
9. Shavlohov V.S. Hirurgicheskie vmeshatel'stva v diagnostike i terapii limfaticeskikh opuholejsredostenija i legkih (Surgical interventions in diagnostics and therapy of lymphatic tumors of a mediastinum and lungs), dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk, Moskva, 2009g.
10. Neuman, Weingarten, Abramovitz. The anesthetic management of the patient with an anterior mediastinal mass. Anesthesiology 60(2). 144. 1994. Hospital Physician, January, 2009, 42-46 (In Russ)
11. Perez-Soler R., McLaughlin P., Velasquez W.S. et al. Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma // J. Clin. Oncol. – 1984. – Vol. 2. – P. 260. (In Engl.)
12. Sandeep Kumar Kar. Cardiovascular and Airway Considerations in Mediastinal Mass During Thoracic Surgery. Experimental and Clinical Cardiology, December, 2014. (In Engl.)
13. Thoracic Anaesthesia. Edited by J.N.Wilkinson, S.H. Pennefather, R.A.McCahon – 2011 (In Engl.)

УДК 615.212.7.03:616.133-089.844

© Коллектив авторов, 2018

А.Ф. Нуриманшин, Р.Р. Богданов, М.Ш. Кашаев, П.И. Миронов
**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫБОРА МЕТОДА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО
 ОБЕСПЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СОННЫХ АРТЕРИЯХ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Изучены изменения оксигенации и метаболизма головного мозга при разных видах анестезии в ходе операции каротидной эндактерэктомии. В исследование включены 80 пациентов, которым была произведена эверсионная каротидная эндактерэктомия. В зависимости от вида анестезиологического пособия пациенты были подразделены на 2 группы: в 1-й группе операции выполнялись под тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола, во 2-й группе – под эндотрахеальной анестезией на основе севофлурана.

Проведенное исследование показало, что при анестезии севофлураном в реконструктивной хирургии сонных артерий по сравнению с тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола поддерживается более оптимальный уровень метаболизма головного мозга, что позволяет считать её вариантом выбора в данной области сосудистой хирургии.

Ключевые слова: атеросклероз, каротидная эндактерэктомия, севофлуран, пропофол, ишемический инсульт, церебральная оксиметрия.

A.F. Nurimanshin, R.R. Bogdanov, M.Sh. Kashaev, P.I. Mironov
**OPTIMIZATION OF THE CHOICE OF ANESTHESIOLOGICAL SUPPORT
 IN PATIENTS OPERATED ON CAROTID ARTERY**

Changes in oxygenation, brain metabolism in various types of anesthesia during the operation of carotid endarterectomy were studied. The study included 80 patients who underwent an eversion carotid endarterectomy. Depending on the type of anesthesia,

patients were divided into 2 groups, in the first group operations were performed under total intravenous anesthesia on the basis of propofol, in the second group - under endotracheal anesthesia based on sevoflurane.

The conducted study showed that in case of sevoflurane anesthesia in reconstructive surgery of carotid arteries in comparison with total intravenous anesthesia on the basis of propofol a more optimal level of cerebral blood flow and brain metabolism is supported, which makes it a choice variant in this area of vascular surgery.

Key words: atherosclerosis; carotid endarterectomy; sevoflurane; propofol, ischemic stroke; cerebral oximetry.

Ежегодно в Российской Федерации острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) наблюдается у 400-450 тысяч человек, в 75-80% случаев это связано с ишемическим инсультом [1]. В 30-40% случаев причиной развития ишемического инсульта является системный атеросклероз брахиоцефальных сосудов [2].

Как правило, у пациентов со стенозирующими и деформирующими поражениями брахиоцефальных сосудов для профилактики первичного и вторичного ишемических инсультов выполняется каротидная эндартерэктомия.

Однако на основном этапе выполнения данного оперативного вмешательства (перезажатие сонных артерий) возникает повышенный риск развития критической ишемии головного мозга. Именно в данный период даже при отсутствии признаков критической церебральной ишемии происходит недоокисление продуктов метаболизма, усугубляющее ишемическое повреждение клеток мозга, особенно в период реперфузии [3,4,10].

Одним из возможных путей обеспечения адекватной потребности головного мозга в кислороде, адекватности мозгового кровообращения и оптимизации метаболизма является выбор наиболее приемлемого метода общей анестезии [5-8].

Цель работы – сравнительная оценка состояния оксигенации и метаболизма головного мозга при разных методах общей анестезии при выполнении каротидной эндартерэктомии.

Материал и методы

Дизайн исследования – проспективное, контролируемое, нерандомизированное, одноцентровое. Критерии включения в исследование: информированное согласие пациента на участие в исследовании; возраст от 60 до 80 лет; оценка по ASA II-III класс; выполнение плановой каротидной эндартерэктомии. Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании; оценка по ASA IV класс; пациенты с тяжелым нарушением сердечного ритма; наличие алкоголизма; сахарный диабет в стадии субкомпенсации.

В исследование были включены 80 пациентов (66 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 61 года до 80 лет ($70,5 \pm 9,5$ года в среднем), находившихся на лечении в отделении сер-

дечно-сосудистой хирургии Клиники Башкирского государственного медицинского университета, которым была произведена эверсионная каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ).

Из 80 пациентов у 34 (42,5%) (по данным дооперационного обследования, включающего ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий (УЗДС МАГ), мульти спиральную компьютерную томографию (МСКТ) или ангиографию ветвей дуги аорты) выявлены двусторонние гемодинамически значимые поражения – стенозы более 50% или окклюзии внутренних сонных артерий (ВСА). У 5 (6,2%) пациентов с односторонним изолированным гемодинамически незначимым поражением ВСА (стеноз менее 50%) по данным дуплексного сканирования обнаружены эмбологеноопасные атеросклеротические бляшки, подлежащие хирургическому удалению.

Все пациенты осмотрены неврологом и терапевтом. Среди оперированных пациентов в анамнезе ишемический инсульт перенесли 10 (12,5%) пациентов, транзиторные ишемические атаки отмечены у 23 (28,7%) пациентов. Из 80 пациентов 66 (82,5%) имели сопутствующую терапевтическую патологию, в том числе у 52 (65%) пациентов было подтверждено наличие сопутствующей ишемической болезни сердца, 14 (17,5%) пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда, у 57 (71,2%) пациентов выявлено сочетание с гипертонической болезнью.

Возрастная категория пациентов была старше 60 лет, поэтому не было необходимости в разделении на группы по возрастам.

Показаниями к оперативному лечению являлись: а) односторонний стеноз внутренней сонной артерии (ВСА) более 70%; б) двусторонний стеноз более 50-60%; в) стеноз ВСА любой степени при наличии деструкции бляшки; г) стеноз ипсилатеральной ВСА более 50% с контрлатеральной окклюзией.

Всем пациентам проведена операция эверсионная каротидная эндартерэктомия.

В зависимости от вида анестезиологического пособия пациенты были подразделены на 2 группы по 40 пациентов в каждой группе: 1-я группа – выполнение оперативного вмешательства под тотальной внутривенной анестезией (ТВВА) на основе пропофола.

2-я группа – выполнение оперативного вмешательства на основе севофлурана. Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, оперативному и анестезиологическому рискам по классификации ASA (табл. 1).

Таблица 1
Характеристика пациентов сравниваемых групп

Признаки	1-я группа (n= 40)	2-я группа (n= 40)
Пол м/ж	33/7	33/7
ASA II	17	17
ASA III	23	23
Масса, кг	76±7,9	75±9,9
Рост, см	168,0±1,4	167,0±5,4
Площадь тела, м ²	1,76±0,06	1,83±0,06

Примечание. Уровень значимости различий в сравниваемых группах больных $p < 0,05$.

В целях премедикации пациентам вечером перед операцией внутримышечно выполнялась инъекция диазепама 10 мг (2,0 мл 5% раствора).

В 1-й группе пациентов индукцию проводили внутривенным болюсным введением пропофола в дозе 1,5-2 мг/кг, а также болюсным введением фентанила 2-3 мкг/кг. Интубация трахеи осуществлялась на фоне тотальной миорелаксации рокурония бромида 0,6 мг/кг. Поддержание анестезии осуществлялось тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола (инфузия пропофола 5-6 мг/кг/ч с болюсным введением фентанила 3-4 мкг/кг/ч). Миорелаксация на поддержание анестезии проводилась рокуронием бромида 0,15 мг/кг. У 40 пациентов 2-й группы индукцию и интубацию проводили с использованием тех же доз препаратов, как и в 1-й группе. Анестезию севофлураном (севоран фирмы Abbott Laboratories Ltd, Великобритания) проводили на низких потоках до достижения 1 МАК. С целью потенцирования анальгезии применяли болюсное введение фентанила (1-1,5 мкг/кг/ч) и для поддержания миорелаксации 0,15 мг/кг рокурония бромида.

Искусственная вентиляция легких проводилась по полужакрытому типу дыхательным аппаратом Maquet flow-i в режиме IPPV в условиях нормовентиляции (P_aCO_2 35-45 мм рт. ст.) с контролем концентрации газов на входе и выходе. По завершении операции подачу севофлурана прекращали.

После восстановления спонтанного дыхания и сознания при отсутствии неврологического дефицита и стабильных цифрах гемодинамики пациента экстубировали и переводили в отделение реанимации.

Интраоперационно в обеих группах проводили мониторинг церебральной оксиметрии на этапах:

1. До вводной анестезии.

2. Во время пережатия внутренней сонной артерии.

3. Через 2 минуты после начала реперфузии.

4. После экстубации.

Также проводился анализ крови, притекающей к головному мозгу (артериальная из внутренней сонной артерии) и оттекающей (луковица внутренней яремной вены). Определялись: кислотно-основное состояние (КОС), потребление глюкозы головным мозгом, коэффициент экстракции кислорода (O_2ER), их анализировали до пережатия внутренней сонной артерии и через две минуты после начала реперфузии.

В процессе оперативного вмешательства регистрировали регионарную оксигенацию головного мозга (rSO_2) аппаратом INVOS 3100 фирмы «Somanetics Corp.», США. Преимуществами данной методики являются неинвазивность и возможность получения данных в режиме реального времени [9]. Показатель $SvjO_2$ (насыщение гемоглобина кислородом в оттекающей от головного мозга венозной крови) отражает взаимоотношение между доставкой кислорода (DO_2) и потреблением кислорода (VO_2) в головном мозге. DO_2 является производным сердечного выброса (CB) и напряжением кислорода в артериальной крови (CaO_2): $DO_2 = CB \times CaO_2$.

Содержание кислорода в артериальной (CaO_2) и оттекающей от мозга ($CvjO_2$) крови рассчитывают по формуле: $CO_2 = Hb \times 1,39 \times SO_2 + 0,0031 \times PO_2$, где Hb – концентрация гемоглобина; SO_2 – насыщение гемоглобина кислородом, PO_2 – напряжение кислорода.

VO_2 определяют путем умножения сердечного выброса на артериовенозную разницу по кислороду: $VO_2 = CB \times (CaO_2 - CvjO_2)$.

Количество кислорода, потребляемое головным мозгом, называют коэффициентом экстракции кислорода (O_2ER). Его определяют по отношению потребления VO_2 к его доставке: $O_2ER = VO_2 / DO_2$ или $O_2ER = (CaO_2 - CvjO_2) / CaO_2$. Учитывая идентичность концентрации гемоглобина артериальной и венозной крови, а также ничтожный вклад PO_2 в содержание O_2 в крови, формулу упрощают $O_2ER = (SaO_2 - SvjO_2) / SaO_2$.

Так как больным с острой церебральной недостаточностью (ОЦН) проводят ИВЛ дыхательными смесями с повышенным содержанием O_2 , то насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови у них всегда 100% (или 1,0). Таким образом, коэффициент экстракции O_2 для головного мозга представляет собой $O_2ER = 1 - SvjO_2$.

Нормальными считают показатели $SvjO_2$ (насыщение гемоглобина кислородом в

отекающей от головного мозга венозной крови), находящиеся в пределах 0,55-0,75 при условии достаточной оксигенации артериальной крови. Таким образом, нормальные значения коэффициента экстракции O_2 составляют 0,25-0,45. Уровень SvO_2 ниже 0,55 считают проявлением ишемии головного мозга.

Перед основным этапом операции проводили 2-минутную пробу с пережатием сонной артерии на стороне операции для определения толерантности головного мозга к ишемии. Для профилактики тромботических осложнений перед пережатием сонных артерий вводился гепарин (5000 ед.)

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows 7 с использованием статистической программы «STATISTICA 6.0». Количественные данные были представлены в виде среднеарифметической (M) и стандартного отклонения (SD). При обработке результатов использовались методы непараметрической статистики. Достоверность различий количественных показателей между группами оценивалась по критерию Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при показателях

$p < 0,05$. Применялся однофакторный линейный корреляционный анализ.

Результаты и обсуждение

Как известно, во время пробного пережатия ВСА и в период основного этапа эверсионной каротидной эндалтерэктомии происходит достоверное снижение оксигенации кортикального отдела головного мозга по сравнению с исходными значениями [2,3]. У исследуемых до операции больных rSO_2 на стороне предполагаемого вмешательства было ниже по сравнению с контралатеральной стороной ($61,76 \pm 1,62\%$ и $66,04 \pm 1,85\%$ соответственно). При этом проведенный корреляционный анализ не выявил достоверной зависимости ($r=0,231$, $p>0,05$) rSO_2 по сравнению со степенью стеноза ВСА.

При изучении динамики rSO_2 на этапах оперативного вмешательства нами не выявлено как межгрупповых различий, так и статистически значимых изменений его уровня на этапах оперативного вмешательства внутри каждой из изучаемых групп больных нами также не установлено статистически значимых различий в гемодинамических параметрах в сравниваемых группах больных (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика параметров церебральной оксиметрии и гемодинамики у исследуемых пациентов

Параметры	Группы	Этапы исследования			
		до индукции	во время окклюзии	после снятия окклюзии	после экстубации
rSO_2	1-я (n=40)	$58,2 \pm 7,6$	$53,4 \pm 7,2$	$56,1 \pm 8,1$	$59,4 \pm 7,5$
	2-я (n=40)	$57,6 \pm 7,4$	$55,1 \pm 7,4$	$57,5 \pm 8,3$	$61,3 \pm 7,8$
ЧСС, уд/мин	1-я (n=40)	$69 \pm 14,2$	$63 \pm 12,1$	$68 \pm 11,3$	$72 \pm 14,6$
	2-я (n=40)	$70 \pm 16,5$	$65 \pm 13,3$	$69 \pm 14,1$	$74 \pm 13,7$
САД, мм рт. ст.	1-я (n=40)	$118 \pm 24,3$	$108 \pm 23,4$	$111 \pm 18,3$	$108 \pm 25,3$
	2-я (n=40)	$119 \pm 22,05$	$111 \pm 25,0$	$113 \pm 21,4$	$111 \pm 19,1$

Примечание. Уровень значимости различий в сравниваемых группах больных $p < 0,05$.

В то же время нами выявлено, что через 2 минуты после начала реперфузии вместе с увеличением rSO_2 происходит снижение экстракции кислорода ($p=0,04$) в обеих группах, что может свидетельствовать об увеличении кровотока в исследуемой гемисфере после проведенной реконструктивной операции на сонных артериях (табл. 3).

При изучении экстракции кислорода кортикальным отделом головного мозга мы не отметили статистически значимых межгрупповых различий в экстракции из протекающей крови кислорода во время основного этапа оперативного вмешательства и через 2 минуты после реперфузии. При этом нами не было обнаружено также и изменений в параметрах среднего артериального давления, альвеолярного напряжения углекислого газа, числа сердечных сокращений и величины насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2).

Однако по данным литературных источников известно, что на фоне снижения процесса оксигенации происходит всплеск потребления глюкозы. Сохранение низких значений или дальнейшее снижение оксигенации ведут к столь же резкой депрессии потребления глюкозы головным мозгом, что может свидетельствовать о гипоксическом повреждении тканей [3].

При исследовании потребления глюкозы при разных видах анестезии нами выявлено, что более высокий уровень потребления глюкозы отмечается во 2-й группе пациентов ($6,1 \pm 0,21$ ммоль/л) после начала реперфузии по сравнению с 1-й группой ($5,2 \pm 0,24$ ммоль/л), что свидетельствует о меньшем депрессии окислительного метаболизма при общей анестезии севофлураном, что лимитирует ишемическое и реперфузионное повреждение головного мозга. Сравнительная ха-

рактеристика показателей метаболизма головного мозга представлена в табл. 3.

Таблица 3
Сравнительная характеристика некоторых показателей метаболизма головного мозга при каротидной энтертерэктомии в исследуемых группах больных

Параметры	Группы	Этапы исследования	
		до окклюзии ВСА	после снятия окклюзии ВСА
pO ₂ , мм рт. ст.	1-я	183±72	197,23±72
	2-я	181±63	188±51
pCO ₂ , мм рт. ст.	1-я	41±6	50±7
	2-я	48±12	50±8
pO ₂ Δ(a-jb)	1-я	106,99±60	112,69±61
	2-я	129,55±69	138,99±73
K Δ(a-jb)	1-я	0,08±0,37	0,11±0,4
	2-я	0,07±0,54	0,17±0,3
Na. Δ(a-jb)	1-я	0,07±0,4	0,3±0,023
	2-я	0,04±0,7	0,4±0,03
Глюкоза, ммоль/л	1-я	5,05±0,7	5,2±0,24
	2-я	5,08±0,5	6,1±0,21*
Экстр. O ₂ , %	1-я	31,9	33,1
	2-я	30,2	32,5

Примечание. Уровень значимости различий в сравниваемых группах больных p<0,05.

Полученные нами данные о более адекватном уровне церебрального метаболизма при анестезиологическом обеспечении каротидной энтертерэктомии севофлураном согласуются с рядом опубликованных ранее работ [4,6,7]. Нами было обнаружено дополни-

тельное преимущество общей анестезии на основе севофлурана в виде меньшей депрессии окислительного метаболизма головного мозга. В то же время значимость выделенных клинических преимуществ данного вида анестезии при выполнении каротидной энтертерэктомии требует дальнейшего клинического подтверждения.

Выводы

1. Более высокий уровень потребления глюкозы при общей анестезии на основе севофлурана по сравнению с анестезией на основе пропофола после начала реперфузии на фоне сопоставимого уровня экстракции кислорода из протекающей крови в головном мозге может свидетельствовать о меньшем депрессии окислительного метаболизма в данной группе больных, что, вероятно, связано с лимитированием реперфузионного повреждение головного мозга.

2. Использование сравниваемых методик анестезиологического пособия позволяет на всех этапах оперативного вмешательства каротидной энтертерэктомии поддерживать у больных адекватные, стабильные показатели системной гемодинамики и церебральной оксиметрии.

Сведения об авторах статьи:

Нуриманшин Алмаз Флюсович – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации Клиники БГМУ. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2; аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail:almaz.nurimanshin@mail.ru.

Богданов Ринат Радикович – д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail:rinat_bogdanov@mail.ru.

Кашаев Марат Шамильевич – к.м.н., сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии Клиники БГМУ, доцент кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail:mkashaev@gmail.com.

Миронов Петр Иванович – д.м.н., профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail:mironovpi@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский А.В., Ивандаев А.С. Ежегодный отчет о состоянии сосудистой хирургии в России за 2016 год. – М., 2017.
2. Ахмедов, А.Д. Каротидная энтертерэктомия у больных с высоким хирургическим риском/ А.Д. Ахмедов, Д.Ю. Усачев, В.А. Лукшин, А.В. Шмигельский [и др.]// Журнал Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2013. – № 4. – С. 35-42.
3. Караваев, Б.И. Метаболизм в головном мозге при каротидной энтертерэктомии (оксигенация, электролитный баланс, потребление глюкозы) / Б.И. Караваев, А.В. Гавриленко, С.И. Скрылев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 43-47.
4. Неймарк, М.И. Влияние метода анестезии на показатели центральной гемодинамики и мозговой кровотоков при каротидной энтертерэктомии/ М.И. Неймарк, В.В. Шмелев, А.А. Шайдуров, Б.А. Шадымов// Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т.14, № 6. – С. 44-51.
5. Кужугет, Р.А. Пути улучшения ближайших и отдаленных результатов каротидной энтертерэктомии / Р.А. Кужугет, А.А. Карпенко, О.В. Каменская, П.В. Игнатенко, В.Б. Стародубцев, В.Г. Постнов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 111-117.
6. Образцов, М.Ю. Мониторинг церебральной оксигенации и когнитивной функции при каротидной энтертерэктомии: роль временного шунтирования сонной артерии/М.Ю. Образцов, В.В. Кузьков, П.И. Ленкин, А.А. Клягин [и др.]. Анестезиология и реаниматология. – 2015. – № 60(3). – С. 8-43.
7. Шмелев В.В. Анестезия при каротидной энтертерэктомии: автореф. дис.... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2014.
8. Мышков, Г.А. Оптимизация анестезиологического обеспечения при реконструктивных операциях на сонных артериях / Г.А. Мышков, В.М. Емельяненко, Д.Г. Кузьминых, И.А. Игнатова// Хирург. – 2016. – № 7. – С. 5-10.
9. Захаров, В.И. Мониторинг церебральной оксигенации и когнитивная функция при реваскуляризации миокарда без искусственного кровообращения / В.И. Захаров, А. Хуссайн, А.А. Сметкин, В.В. Кузьков, М.Ю. Киров // Сборник докладов и тезисов 5-го Беломорского симпозиума. – Архангельск, 2013. – С. 44-46.
10. Xia S., Utriainen D., Tang J., Kou Z., Zheng G., Wang X. [et al.]. Decreased oxygen saturation in asymmetrically prominent cortical veins in patients with cerebral ischemic stroke. Magn Reson Imaging. 2014; 32(10):1272-6. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2014.08.012>

REFERENCES

1. Pokrovskij A.V., Ivandayev A.S. Ezhegodnyj otchet o sostojanie sosedustoj hirurgii v Rossii za 2016 god. – М., 2017.

2. Ahmedov, A.D. Karotidnaja jendarterektomija u bol'nyh s vysokim hirugicheskim riskom/ A.D. Ahmedov, D.Ju. Usachev, V.A. Lukshin, A.V. Shmigel'skij, A.Ju. Be-ljaev, A.D. Sosnin// Zhurnal «Voprosy neirohirurgii» imeni N.N. Burdenko. – 2013, № 4. – S. 35-42.
3. Karavaev, B.I. Metabolizm v golovnom mozge pri karotidnoj jendarterektomii (oksigenacija, jelektrolitnyj balans, potreblenie gljukozy) / B.I. Karavaev, A.V. Gavrilenko, S.I. Skrylev [i dr.] // Angiologija i sosudistaja hirurgija. – 2006. – T. 12, № 4. – S. 43-47.
4. Nejmark, M.I. Vlijanie metoda anestezii na pokazateli central'noj gemodinamiki i mozgovoj krovotok pri karotidnoj jendarterektomii// M.I. Nejmark, V.V. Shmelev, A.A. Shajdurov, B.A. Shadymov// Vestnik anesteziologii i reanimatologii. – 2017. – T. 14, № 6. – S. 44-51.
5. Kuzhuget, R.A. Puti uluchshenija blizhajshih i otdalennyh rezul'tatov karotidnoj jendarterektomii / R.A. Kuzhuget, A.A. Karpenko, O.V. Kamenskaja, P.V. Ignatenko, V.B. Starodubcev, V.G. Postnov // Angiologija i sosudistaja hirurgija. – 2016. – T. 22, № 1. – S. 111-117.
6. Obrazcov M.Ju., Kuz'kov V.V., Len'kin P.I., Kljagin A.A., Ivashhenko O.Ju., Sokolova M.M. [i dr.]. Monitoring cerebral'noj oksigenacii i kognitivnoj funkcii pri karotidnoj jendarterektomii: rol' vremennogo shuntirovanija sonnoj arterii. Anesteziologija i reanimatologija. – 2015. – № 60(3). – S. 8-43.
7. Shmelev, V.V. Anestezija pri karotidnoj jendarterektomii: avtoref. dis.... d-ra med. nauk. – Novosibirsk, 2014.
8. Myshkov, G.A. Optimizacija anesteziologicheskogo obespechenija pri rekonstruk-tivnyh operacijah na sonnyh arterijah / G.A. Myshkov, V.M. Emel'janenko, D.G. Kuz'minyh, I.A. Ignatova// Hirurg. – 2016, № 7. – S. 5-10.
9. Zaharov, V.I. Monitoring cerebral'noj oksigenacii i kognitivnaja funkcija pri revaskuljarizacii miokarda bez iskusstvennogo krovoobrashhenija / V.I. Zaharov, A. Hussajn, A.A. Smetkin, V.V. Kuz'kov, M.Ju. Kirov // Sbornik dokladov i tezisov 5-go Belomorskogo simpoziuma. – Arhangel'sk, 2013. – S. 44-46.
10. Xia S., Utraiainen D., Tang J., Kou Z., Zheng G., Wang X. [et al.] Decreased oxygen saturation in asymmetrically prominent cortical veins in patients with cerebral ischemic stroke. Magn Reson Imaging. – 2014, № 32(10). – S. 1272-6. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2014.08.012>

УДК 616.12-089:616.36-005.6

© Коллектив авторов, 2018

В.В. Плечев¹, Р.Ю. Рисберг¹, И.В. Бузаев^{1,2}, М.Р. Нигматуллин² ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕСТЕНОЗА В КОРОНАРНОМ СТЕНТЕ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа

Было проведено инструментальное исследование для прогнозирования рестеноза в коронарном стенте при остром коронарном синдроме. В исследование вошли 4028 пациентов с острым коронарным синдромом, которые находились на стационарном лечении в ГБУЗ РКЦ г. Уфы в период с 2003 по 2017 гг. Для улучшения долгосрочных результатов чрескожных коронарных вмешательств необходимо выявление предикторов, вовлеченных в патофизиологию рестенозирования в коронарном стенте. Методы исследования: биофизические (ЭКГ, Холтер-ЭКГ, Холтер-АД, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография, МРТ, МСКТ, коронарография, эхокардиография). Лабораторные показатели: сердечной недостаточности, деструкции кардиомиоцитов (миоглобин, КФК-МВ, Тропонины I и T), свертывающей и противосвертывающей системы крови (фибриноген, МНО, АЧТВ). Анализ полученных данных показал, что рестеноз в коронарном стенте наиболее часто развивался у мужчин старшей возрастной группы, которым установлены единичные длинные, узкие стенты. Наиболее значимыми параметрами для построения модели прогноза развития рестеноза в коронарном стенте в позднем послеоперационном периоде после экстренного стентирования коронарных сосудов являются количество и диаметр установленных стентов, обладающие наибольшей чувствительностью и специфичностью, а также такие показатели эхокардиографии, как конечный систолический размер левого желудочка и диаметр восходящей части аорты.

Ключевые слова: чрескожные коронарные вмешательства, тромбоз, рестеноз, острый коронарный синдром.

V.V. Plechev, R.Yu. Risberg, I.V. Buzaev, M.R. Nigmatullin PREDICTION OF RESTENOSIS IN THE CORONARY STENT AT THE ACUTE CORONARY SYNDROME

Instrumental studies were conducted to predict restenosis in the coronary stent at the acute coronary syndrome. The study included 4028 patients with acute coronary syndrome receiving inpatient treatment in Republican Cardiology Center of Ufa in the period from 2003 to 2017. To improve the long-term results of percutaneous coronary interventions, it is necessary to identify the predictors involved in the pathophysiology of restenosis in the coronary stent. Research methods included biophysical (ECG, Holter-ECG, Holter-AD, intravascular ultrasound, optical coherence tomography, MRI, MSCT, coronary angiography, echocardiography) investigations. Laboratory indices of heart failure, destruction of cardiomyocytes (myoglobin, CK-MB, and Troponin T) of the coagulation and anticoagulation system of the blood (fibrinogen, INR, APTT). The analysis of the obtained data showed that restenosis in the coronary stent most often developed in men of the older age group, who had single long, narrow stents. The most significant parameters for the prediction model of restenosis development in the coronary stent in the late postoperative period after emergency stenting of coronary vessels are the number and diameter of the stents with the highest sensitivity and specificity, as well as such parameters of echocardiography as the final systolic size of the left ventricle and the diameter of the ascending part of the aorta.

Key words: percutaneous coronary interventions, thrombosis, restenosis, acute coronary syndrome.

Осложнения, возникающие после чрескожных коронарных вмешательств, такие как тромбоз стента и рестеноз, на сегодняшний день остаются актуальной проблемой современной ангиологии [1]. Согласно данным литературы развитие рестеноза наблюдается у

10-40% пациентов в течение года после перенесенного вмешательства [2,3]. Факторы, предрасполагающие к развитию рестенозов, подразделяют на внешние и внутренние. Внешние факторы связаны с воздействием на сосуды извне. Внутренние, особый интерес

среди которых представляют биологические, определяют активность воспалительной реакции и тромбообразования с последующей активацией гиперпластического процесса в интима коронарных артерий после вмешательства [4]. К сосудистым факторам относят диаметр стентуемых артерий, множественное стентирование, длительность экспозиции и протяженность стеноза. Диаметр сосудов и протяженность стеноза являются независимыми предикторами возникновения in-stent рестеноза. Кроме того, важным фактором является дизайн имплантируемых стентов. Доказано, что меньшая частота рестенозов наблюдается при использовании стентов с меньшей шириной стальной полоски, при этом увеличение длины стента с 20 до 35 мм и более повышает частоту рестеноза в два раза [5].

Для улучшения долгосрочных результатов чрескожных коронарных вмешательств необходимо выявление предикторов, вовлеченных в патофизиологию рестенозирования в коронарном стенте.

Материал и методы

В исследование вошли 4028 пациентов с острым коронарным синдромом, которые находились на стационарном лечении в ГБУЗ РКЦ г. Уфы в период с 2003 по 2017 гг. Пациенты были разделены на группы по осложнениям: группа I (n = 2568) без развития осложнений, группа II (n = 226) с развитием рестеноза после оперативного вмешательства, группа III (n = 59) с тромбозом коронарного стента в раннем послеоперационном периоде, группа IV (n = 129) с диссекцией сосуда во время оперативного вмешательства, группа V (n = 74) с интраоперационным нарушением ритма сердца, группа VI (n = 956) с интраоперационным развитием синдрома «no-reflow», группа VII (n = 16) – пациенты с летальным исходом в течение года после проведения оперативного вмешательства. В исследовании взяты контрольные точки госпитализации через 1, 6 и 12 месяцев, 3 и 5 лет. Методы исследования: биофизические: ЭКГ, Холтер-ЭКГ, Холтер-АД, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография, МРТ, МСКТ, коронарография, эхокардиография. Лабораторные показатели сердечной недостаточности, деструкции кардиомиоцитов (миоглобин, КФК-МВ, тропонины I и T), свертывающей и противосвертывающей систем крови (фибриноген, МНО, АЧТВ). Статистическая обработка результатов: пакеты программы Excel for Windows XP, медицинская статистика «Statistica 6.0», SPSS 16.0, длительность наблюдения – от 5 лет.

Результаты

ROC-анализ с построением ROC-кривых и анализом площади под кривыми (AUC) позволил установить, что наиболее значимыми параметрами для построения модели прогноза развития рестеноза в коронарном стенте в позднем послеоперационном периоде после экстренного стентирования коронарных сосудов являются количество и диаметр установленных стентов, обладающие наибольшей чувствительностью и специфичностью, а также такие показатели эхокардиографии, как конечный систолический размер левого желудочка и диаметр восходящей части аорты (рис. 1, 2, табл. 1).

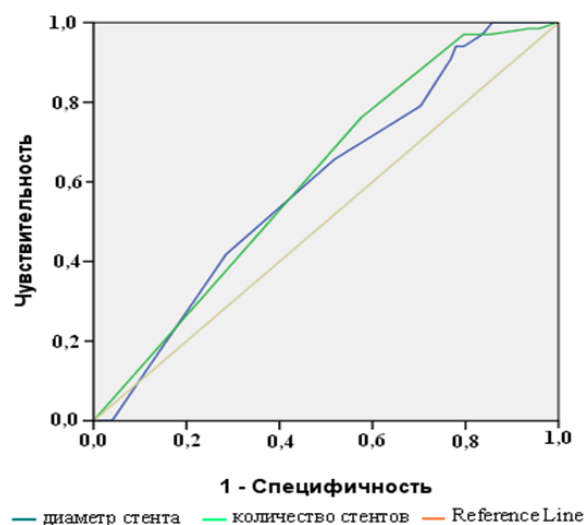


Рис. 1. ROC-кривая, построенная при анализе чувствительности и специфичности параметров стента у пациентов с развитием рестеноза в коронарном стенте в позднем послеоперационном периоде

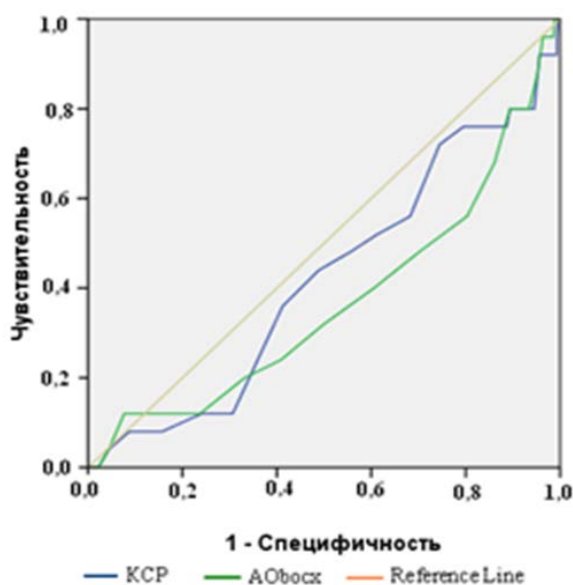


Рис. 2. ROC-кривая, построенная при анализе чувствительности и специфичности параметров эхокардиографии у пациентов с развитием рестеноза в коронарном стенте в позднем послеоперационном периоде

Таблица 1

Результаты ROC-анализа для выявленных предикторов развития рестеноза в коронарном стенте после операции экстренного стентирования коронарных сосудов

Показатель	AUC (95% ДИ)	p-level	Чувствительность (ДИ) %	Специфичность (ДИ) %
Диаметр, мм	0,593 (0,529; 0,658)	0,011	90 (82,6; 97,4)	84,1 (76,8; 91,3)
Количество	0,610 (0,548; 0,672)	0,003	88,4 (70,2; 106,6)	81,1 (63; 99,2)
КСР, см	0,421 (0,305; 0,538)	0,019	56,6 (43,5; 69,7)	36,8 (23,3; 53,3)
АОвосх, см	0,366 (0,244; 0,489)	0,027	48,5 (32,2; 64,7)	44,5 (27,9; 63)

Разделив исходы на два возможных (бинарный признак): развитие рестеноза в коронарном стенте в позднем послеоперационном периоде и его отсутствие для составления прогноза нами была использована бинарная логистическая регрессия.

На основе результатов логистической регрессии непрерывных признаков была построена прогностическая модель вероятности развития рестеноза в коронарном стенте на основании конечного систолического размера левого желудочка и диаметра восходящей части аорты (табл. 2).

Таблица 2

Модель прогноза вероятности развития рестеноза в коронарном стенте в позднем послеоперационном периоде на основе конечного систолического размера левого желудочка и диаметра восходящей части аорты

Признак	Показатели анализа			
	В коэффициент регрессии	S.E. (стандартная ошибка)	df	Sig. (значимость)
КСР, см	-0,448	0,308	1	0,15
АОвосх, см	-0,949	0,481	1	0,048
Constant	7,368	2,0	1	0,00001
Chi-sq=6,5, df=2 p=0,039				
Корректность предсказания 91,6%				

Вероятность (p) развития рестеноза в коронарном стенте в позднем послеоперационном периоде на основании этой модели прогноза составляет:

$$p = 1/(1 + e^{7,368 - 0,448 \times \text{КСР} - 0,949 \times \text{АОв}}),$$

где e – основание натурального логарифма, математическая константа, равная примерно 2,718.

Чем ближе значение к 1, тем выше риск данного послеоперационного осложнения. Для удобства полученное значение можно умножить на 100%. Так, например, при КСР =

3 см и АОвосх = 3,4 см риск развития рестеноза в коронарном стенте в позднем послеоперационном периоде после экстренного стентирования коронарных сосудов составляет 5,7%, при КСР = 4 см и АОвосх = 4 см – 14,5%, а при дилатации до КСР=5 см и АОвосх = 5 см риск развития рестеноза увеличивается до 40%.

Спрогнозировать вероятность развития рестеноза в коронарном стенте можно также на основании данных о диаметре и количестве установленных коронарных стентов (табл. 3).

Таблица 3

Модель прогноза вероятности развития рестеноза в коронарном стенте в позднем послеоперационном периоде на основе количества и диаметра установленных стентов

Признак	Показатели анализа			
	В коэффициент регрессии	S.E. (стандартная ошибка)	df	Sig. (значимость)
Количество	0,439	0,224	1	0,05
Диаметр, мм	0,149	0,083	1	0,073
Constant	1,11	0,402	1	0,006
Chi-sq=21,8, df=2 p=0,00001				
Корректность предсказания 91,3%				

Вероятность (p) развития рестеноза в коронарном стенте в позднем послеоперационном периоде на основании этой модели прогноза составляет:

$$p = 1/(1 + e^{1,11 + 0,439 \times \text{кол-во} + 0,149 \times \text{диаметр}}),$$

где e – основание натурального логарифма, математическая константа, равная примерно 2,718.

Чем ближе значение к 1, тем выше риск данного послеоперационного осложнения. Для удобства полученное значение можно умножить на 100%. Так, например, при установке одного стента диаметром 2 мм риск

развития рестеноза в позднем послеоперационном периоде составляет 13,6%, а при установке двух стентов диаметром по 4 мм риск развития рестеноза снижается практически в 2 раза – до 7%.

Выводы

Таким образом, рестеноз в коронарном стенте наиболее часто развивался у мужчин старшей возрастной группы, которым установлены единичные длинные, узкие стенты. Наиболее значимыми параметрами для построения модели прогноза развития рестеноза в коронарном стенте в позднем послеопера-

ционном периоде после экстренного стентирования коронарных сосудов являются количество и диаметр установленных стентов, обладающие наибольшей чувствительностью и

специфичностью, а также такие показатели эхокардиографии, как конечный систолический размер левого желудочка и диаметр восходящей части аорты.

Сведения об авторах статьи:

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

Рисберг Роман Юрьевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-19-84. E-mail: risbergu@mail.ru.

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

Нигматуллин Марсель Радикович – врач сердечно-сосудистый хирург, аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-19-84.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов, Ю.В. Риски и возможности профилактики развития острой почечной недостаточности у пациентов после операции на сердце / Ю.В. Белов, А.Ф. Катков, И.А. Винокуров // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 18-23.
2. Березовская, Г.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры / Г.А. Березовская, В.И. Ганнико, В.А. Карпенко // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 98, № 6. – С. 91-95.
3. Березовская, Г.А. Фибронектин – фактор риска или защиты после интракоронарного стентирования? / Г.А. Березовская, М.А. Карпенко, Н.Н. Петрищев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 12-19.
4. Эндоваскулярное лечение пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: этапы развития, проблемы и пути их решения / И.Б. Коваленко, М.В. Судаков, Н.И. Жернакова [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серии: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 99, № 4. – С. 24-29.
5. Современное состояние проблемы in-stent рестенозов / Д.Э. Майлян, Ю.И. Афанасьев, Д.О. Гагарина [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серии: Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 207, № 10. Вып. 30. – С. 5-12.

REFERENCES

1. Belov, Yu.V. The Risks and possibilities of prevention of development of acute renal failure in patients after heart surgery / Yu.V. Belov, A.F. Katkov, I.A. Vinokurov // Cardiology and cardiovascular surgery. – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 18-23 (In Russ)
2. Berezovskaya, G.A. Restenosis and in-stent thrombosis: pathogenetic mechanisms and prognostic markers G.A. Berezovskaya, I.V. Gannukov, V.A. Karpenko // Russian cardiology journal. – 2012. – Volume 98, № 6. – P. 91-95. (In Russ)
3. Berezovskaya, G.A. Fibronectin as a risk factor for or protection after intracoronary stenting? / G.A. Berezovskaya, M.A. Karpenko, N.N. Petrishchev // Regional blood circulation and microcirculation. – 2013. – Volume 12, № 4. – P. 12-19. (In Russ)
4. Endovascular treatment of patients with diseases of the cardiovascular system: stages of development, problems and solutions / I.B. Kovalenko, M.V. Sudakov, N. And. Zernakova [and others] // Scientific statement BSU. Series Medicine. Pharmacy. – 2011. – Volume 99, № 4. – P. 24-29. (In Russ)
5. Current state of in-stent restenosis / D.E. Mailyan, I. Afanasiev, D.O. Gagarin [and others] // Scientific statement BSU. Series medicine. Pharmacy. – 2015. – Volume 207, number 10. Issue 30. – P. 5-12. (In Russ)

УДК 618.4-089

© Коллектив авторов, 2018

А.Г. Ящук, И.Р. Рахматуллина, И.И. Мусин, К.А. Камалова, К.Н. Ящук ТРЕНИРОВКА МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА ПО МЕТОДУ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ У ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ВАГИНАЛЬНЫХ РОДОВ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Основными факторами риска, провоцирующими развитие дисфункции мышц тазового дна, являются беременность, роды через естественные родовые пути, родовой травматизм, системная дисплазия соединительной ткани. Частота заболевания у женщин репродуктивного возраста колеблется от 26 до 63,1%. Во всем мире для укрепления мышц тазового дна широко используются различные модификации комплексов упражнений Кегеля, однако на сегодняшний день нет четких клинических рекомендаций, не определен целевой круг пациентов, отсутствуют конкретные схемы терапии, нет хорошей доказательной базы. Врачи недостаточно мотивируют женщин регулярно выполнять рекомендации по укреплению мышц тазового дна в домашних условиях, не используют контроль по методу биологической обратной связи.

В результате проведенного исследования у женщин после первых вагинальных родов с эпизиотомией выявлены самые низкие значения силы сокращений мышц тазового дна, что, по мнению авторов, может быть связано с наибольшей травмой промежности в родах по сравнению с другими исследуемыми группами. У данной группы проведение комплекса упражнений по укреплению мышц тазового дна с использованием биологической обратной связи значительно улучшает силу сокращений мышц тазового дна. У женщин после первых вагинальных родов без эпизиотомии проведение комплекса упражнений не оказало значительного влияния на силу сокращений мышц тазового дна.

Показатели силы сокращений мышц тазового дна не восстанавливаются в течение 8 месяцев после родов до значений, которые регистрировались до беременности. Требуются дальнейшие пролонгированные исследования, чтобы определить, возможно ли вообще полное восстановление функциональных возможностей мышц тазового дна после первых родов.

Ключевые слова: беременность, роды, эпизиотомия, дисфункция мышц тазового дна, сила сокращений мышц тазового дна, послеродовое восстановление, мышцы тазового дна, метод биологической обратной связи.

A.G. Yashuk, I.R. Rakhmatullina, I.I. Musin, K.A. Kamalova, K.N. Yashuk
**PELVIC FLOOR MUSCLES TRAINING BY THE METHOD OF BIOLOGICAL
 FEEDBACK IN PRIMIGRAVIDAS AFTER VAGINAL DELIVERY**

Basic risk factors, provoking pelvic floor muscle dysfunction are: pregnancy, vaginal delivery, obstetric trauma, systemic dysplasia of connective tissue. The frequency of the disease in women of reproductive age varies from 26 to 31%. All over the world, different modifications of Kegel's exercise complexes are used for strengthening pelvic floor muscles. However, nowadays, there are no clear clinical guidelines, target circle of patients is not defined, there are no specific schemes of therapy and evidence base is absent. Health care providers don't motivate women enough to perform pelvic floor muscles strengthening exercises regularly at home, they don't use biofeedback method, as control.

In results of our study, in comparison with other groups, women after first vaginal delivery with episiotomy had the lowest indices of pelvic floor muscle strength. By the authors opinion, it might be caused by maximal perineal trauma during delivery. In this group usage of exercise complex for pelvic floor muscles strengthening with biofeedback significantly improves pelvic floor muscle contraction strength. Usage of exercise complex in women after first vaginal delivery without episiotomy did not have significant impact on pelvic floor muscle contraction strength.

Indices of pelvic floor muscles contraction strength after 8 months postpartum don't restore up to the indices before pregnancy. Further prolonged researches are required in order to define whether it is generally possible to restore completely postpartum functional opportunities of pelvic floor muscles.

Key words: Pregnancy, delivery, episiotomy, pelvic floor muscles dysfunction, pelvic floor muscles contraction strength, postpartum recovery, pelvic floor muscles, biofeedback method.

Под дисфункцией тазового дна понимают комплекс нарушений функции связочного аппарата и мышц тазового дна, удерживающего органы малого таза в нормальном положении и обеспечивающего удержание мочи и кала. Основными факторами риска, провоцирующими развитие дисфункции мышц тазового дна (ДМТД), являются беременность, роды через естественные родовые пути, родовой травматизм, системная дисплазия соединительной ткани [1-4]. Частота этого заболевания у женщин репродуктивного возраста колеблется от 26 до 63,1% [5].

В руках врачей-клиницистов есть множество инструментов для коррекции уже имеющихся нарушений, однако методы консервативного и оперативного лечения клинических проявлений ДМТД нуждаются в дальнейшем совершенствовании ввиду высокого процента рецидивов [6,7]. Профилактическим мероприятиям практически не уделяется должного внимания. В российской литературе нет исследований по профилактике ДМТД с хорошим дизайном, основной акцент сделан на лечении уже сформировавшейся патологии. [8,9]. Результаты современных зарубежных исследований противоречивы и подавляющее большинство их посвящено профилактике стрессового недержания мочи и недержания кала после родов [10-14].

Во всем мире широкое распространение получили методики с использованием различных модификаций упражнений Кегеля, однако на сегодняшний день нет четких клинических рекомендаций, не определен целевой круг пациентов, которым можно рекомендовать эти упражнения Кегеля, отсутствуют конкретные схемы терапии, нет хорошей доказательной базы. Врачи недостаточно мотивируют женщин регулярно выполнять рекомендации по укреплению мышц тазового дна

в домашних условиях, не используют контроль по методу биологической обратной связи (БОС) [10]. Методика БОС включает в себя терапевтические процедуры с обязательным использованием прибора учета в цифровом формате. Такой подход обеспечивает обратную связь между пациентом и врачом, мотивирует пациентку на продолжение курса упражнений [15].

На сегодняшний день в мире нет однозначной, четко сформированной доказательной позиции в отношении упражнений, направленных на укрепление мышц тазового дна. Необходимы проведение дальнейших исследований и разработка современных методик профилактики и лечения ДМТД.

Целью исследования является оценка состояния тазового дна у первородящих женщин после вагинальных родов при проведении тренировки мышц тазового дна по методу биологической обратной связи.

Задачи исследования:

1. Оценить силу сокращений мышц тазового дна у женщин, не имевших беременностей в анамнезе.
2. Оценить силу сокращений мышц тазового дна в динамике у первородящих женщин после срочных вагинальных родов с эпизиотомией и без нее.
3. Оценить силу сокращений мышц тазового дна в динамике после проведения тренировки мышц тазового дна по методу БОС у первородящих женщин после срочных вагинальных родов с эпизиотомией и без нее.

Критерии включения в исследование – женщины репродуктивного возраста, не имевшие беременностей в анамнезе, имеющие 1-2-ю степени чистоты влагалища, а также первородящие женщины на фоне лактационной аменореи, имеющие 1-2-ю степени чистоты влагалища.

Критерии исключения – женщины, родоразрешенные путем кесарева сечения, женщины имевшие беременности и роды в анамнезе, женщины после преждевременных родов и родов после 42 недель беременности, женщины с 3-4-й степенями чистоты влагалища, имеющие инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, пролапс тазовых органов по классификации POP-Q 3-4-й степеней, маркеры дисплазии соединительной ткани – положительный тест «большого пальца», положительный тест «запястья», являющийся признаками гипермобильности суставов, как признаки синдрома дисплазии соединительной ткани.

Материал и методы

Все женщины дали письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании. В исследование были включены только те женщины, у которых была проведена регистрация всех результатов согласно плану исследования. Пациентки были распределены на 3 группы: 1-я – основная, 2-я группа сравнения и 3-я контрольная. В основную группу вошли 55 женщин после срочных вагинальных родов. Внутри этой группы выделены 2 подгруппы: 1-я подгруппа – 33 женщины после срочных вагинальных родов с эпизиотомией, средний возраст которых составил $27,4 \pm 4,29$ года. Масса плода при рождении составила 3407 ± 411 г; 2-я подгруппа – 32 женщины после срочных вагинальных родов без проведения эпизиотомии. Средний возраст пациенток составил $26,5 \pm 4,29$ года. Масса плода при рождении – 3153 ± 374 г. Все женщины из основной группы прошли курс из 10 занятий по укреплению мышц тазового дна по методу биологической обратной связи на тренажере Vagiton pneumo через 2 месяца после родов с обязательной регистрацией силы сокращения вагинальных мышц до и после проведения тренировок. Измерения проводились через 2 месяца после родов до и после проведения комплекса упражнений, а также через 8 месяцев после родов. Все пациентки основной группы находились в состоянии лактационной аменореи.

1) Для оценки силы сокращений мышц тазового дна использовался аппарат Vagiton pneumo, который представляет собой пневматическую систему и содержит эластичную вагинальную камеру, датчик Кегеля (диаметр шарика/цилиндра 35/30 мм), массажную камеру (диаметр в спущенном состоянии 35 мм), нагнетатель, кнопку сброса давления, манометр (0-300mmHg), зажим, тройник и соединительные трубки. На первом за-

нятии пациентке на кушетке проводят обучающий курс по сокращению мышц нижнего брюшного пресса отдельно от верхнего с целью снижения внутрибрюшного давления во время проведения тренировок. Затем вводят во влагалище датчик манометра тренажера Vagiton pneumo и производят исходное измерение силы сокращений мышц тазового дна, после чего датчик извлекают. Затем вводят во влагалище вагинальную камеру и устанавливают в ней давление 50 мм рт. ст. Пациентка делает одновременно короткие сокращения мышц нижнего брюшного пресса, влагалища и мышц внешнего сфинктера ануса с последующим расслаблением, всего 10 сокращений. Затем пациентка одновременно сокращает мышцы нижнего брюшного пресса, влагалища и внешнего сфинктера ануса с удержанием в течение 10 секунд с последующим расслаблением, всего 10 сокращений. Затем следует короткое сокращение мышц с последующим расслаблением, чередование повторяют 10 раз.

2) Каждое последующее занятие пациентка увеличивает количество сокращений на 2 (на 6-й процедуре). На 7-, 8-, 9-м занятиях число сокращений остается без изменений.

3) На 10-м занятии производится контрольная манометрия мышц тазового дна.

В группу сравнения вошли 63 женщины после срочных вагинальных родов. Этим женщинам не проводились занятия по укреплению мышц тазового дна. Внутри группы выделено 2 подгруппы: 1-я подгруппа – 31 женщина после срочных вагинальных родов с эпизиотомией, средний возраст которых составил $25,9 \pm 3,51$ года. Масса плода при рождении составила 3250 ± 440 г; 2-я подгруппа – 32 женщины после срочных вагинальных родов без проведения эпизиотомии. Средний возраст пациенток составил $26,4 \pm 4,28$ года. Масса плода при рождении – 3282 ± 400 г. Все пациентки группы сравнения находились в состоянии лактационной аменореи. Женщины из основной группы и группы сравнения сопоставимы по массе тела плода при рождении. Измерение силы сокращений мышц тазового дна проводилось через 2 и 8 месяцев после родов.

Контрольную группу составили 32 условно здоровые женщины, не имеющие беременностей в анамнезе. Средний возраст пациенток – $26,1 \pm 3,97$ года. Измерение силы сокращений мышц тазового дна производилось однократно в лютеиновой фазе менструального цикла. Все группы женщин были сопоставимы по возрасту на момент проведения исследования.

Всем пациенткам были проведены осмотр на гинекологическом кресле с оценкой пролапса тазовых органов по POP-Q и взятие гинекологических мазков на флору. При внешнем осмотре оценивались маркеры дисплазии соединительной ткани, тест «большого пальца», тест «запястья», выявлялось наличие/отсутствие гипермобильности суставов, как критерии исключения.

Показатели силы сокращений мышц тазового дна оценивались в мм рт. ст.

Всего проведено 353 исследования силы сокращений мышц тазового дна.

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows 7 с использованием статистических программ «Statistica 6.0» и «IBM SPSS Statistics 20». Для описания числовых значений выборочных данных при нормальном распределении использовали выборочное среднее и выборочное стандартное отклонения. Характер распределения количественных значений в группах рассчитывали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Для показателей с нормальным распределением использовались методы параметрической статистики (средняя арифметическая и ее стандартная ошибка – критерий Стьюдента, коэффициент линейной корреляции Пирсона). Для показателей, не имеющих нормального распределения, вычислялась медиана. Достоверность различий количественных показателей оценивалась по критерию Манна–Уитни, а относительных показателей по χ^2 – критерию Пирсона.

Результаты и обсуждение

Рассчитаны следующие средние показатели силы сокращений мышц тазового дна у пациенток основной группы после вагинальных родов с эпизиотомией: 42,67±2,1 мм рт. ст. через 2 месяца после родов; 50,49±2 мм рт. ст. после проведения комплекса упражнений; 50,49±1,82 мм рт. ст. в динамике через 6 месяцев. В основной группе женщин после вагинальных родов без эпизиотомии: 46,84±2,08 мм рт. ст. через 2 месяца после родов; 54,38±2,15 мм рт. ст. после проведения комплекса упражнений; 54,53±1,65 мм рт. ст. в динамике через 6 месяцев.

У пациенток группы сравнения после вагинальных родов с эпизиотомией: 41,62±1,96 мм рт. ст. через 2 месяца после родов; 45,57±1,72 мм рт. ст. в динамике через 6 месяцев. В группе сравнения у женщин после вагинальных родов без эпизиотомии: 47,96±2,34 мм рт. ст. через 2 месяца после родов; 53,96±1,84 мм рт. ст. в динамике через 6 месяцев.

Показатель у женщин в контрольной группе составил 63,09±1,28 мм рт. ст. Поскольку в литературе отсутствуют данные о нормальных показателях силы сокращений мышц тазового дна у женщин репродуктивного возраста, средние показатели в контрольной группе мы приняли за условную норму.

Результаты определения силы сокращений мышц тазового дна у пациенток трех исследуемых групп представлены в нижеследующей таблице.

Таблица

Показатели силы сокращений мышц тазового дна у пациенток основной группы, группы сравнения и контрольной группы

Сила сокращений, мм рт. ст.	Основная группа		Группа сравнения		Контрольная группа
	с эпизиотомией	без эпизиотомии	с эпизиотомией	без эпизиотомии	
Через 2 месяца после родов	42,67±2,1	46,84±2,08	41,62±1,96	47,96±2,34	
После проведения упражнений	50,49±2	54,38±2,15			
Через 8 месяцев после родов	50,49±1,82	54,53±1,65	45,57±1,72	53,96±1,84	
Группа контроля					63,09±1,28

Показатели силы сокращений мышц тазового дна выше у женщин после родов без эпизиотомии: при проведении комплекса упражнений сила сокращений мышц тазового дна достоверно увеличивается, эти изменения сохраняются в динамике через 6 месяцев.

Первородящие женщины после вагинальных родов с эпизиотомией, не прошедшие комплекс упражнений по тренировке мышц тазового дна, достоверно имеют более низкие показатели силы сокращения мышц тазового дна. Эти изменения сохраняются в динамике через 6 месяцев. У первородящих

женщин после вагинальных родов без эпизиотомии, не прошедших комплекс упражнений по тренировке мышц тазового дна через 2 месяца после родов отмечают низкие показатели силы сокращений мышц тазового дна, через 6 месяцев эти показатели сравнимы с группой, в которой проводились тренировки.

В группе женщин, не имевших беременностей в анамнезе, зарегистрированы самые высокие показатели силы сокращений мышц тазового дна. Через 8 месяцев у первородящих женщин сила сокращений мышц та-

зового дна не восстанавливается до значений контрольной группы.

Выводы

У женщин после первых родов с эпизиотомией выявлены самые низкие значения силы сокращений мышц тазового дна, что, по мнению авторов, может быть связано с наибольшей травмой промежности в родах по сравнению с другими исследуемыми группами. У данной группы проведение комплекса упражнений по укреплению мышц тазового дна с использованием биологической обратной связи значительно улучшает силу сокра-

щений мышц тазового дна. У женщин после первых родов без эпизиотомии проведение комплекса упражнений не оказало значительного влияния на силу сокращения мышц тазового дна.

Сила сокращений мышц тазового дна не восстанавливается в течение 8 месяцев после родов до значений, которые регистрировались до беременности. Требуются дальнейшие пролонгированные исследования, чтобы определить, возможно ли вообще полное восстановление функциональных возможностей мышц тазового дна после первых родов.

Сведения об авторах статьи:

Яшук Альфия Галимовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)242-35-86. E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru.

Рахматуллина Ирина Робинзоновна – д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсом онкологии и патологической анатомии ИДПО, проректор по научной и инновационной работе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-41-73.

Мусин Ильнур Ирекович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ilnur-musin@yandex.ru.

Камалова Ксения Алексеевна – врач акушер-гинеколог, репродуктолог клиники «Здоровье женщины». Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Кирова, 52. E-mail: kosya1987@yandex.ru.

Яшук Ксения Николаевна – студентка 3-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яшук, А.Г. Генетические аспекты развития пролапса гениталий/ А.Г. Яшук// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 4. – С. 31-37.
2. Доброхотова, Ю.Э. Дисфункция тазового дна у женщин репродуктивного периода, синдром релаксированного влагалища – необходимость реабилитации в послеродовом периоде/ Ю.Э. Доброхотова, Т.С. Нагиева// Российский медицинский журнал. – 2017. – № 15. – С. 1121-1124.
3. Особенности хирургического лечения пациенток молодого возраста с тяжелыми формами пролапса гениталий/ М.В. Мгелишвили [и др.]// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 6. – С. 49-52.
4. Riva D., Minini D. Childbirth-related pelvic floor dysfunction/D.Riva, D.Minini// Italy: Springer, 2016. – P.25-33.
5. Оценка тяжести пролапса гениталий у женщин репродуктивного возраста и возможности его нехирургической коррекции/О.В.Грищенко и [др.]// Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2:1. – С. 83-85.
6. Davila W., Ghoinem G., Wexner S. Pelvic floor dysfunction, a multidisciplinary approach/ W.Davilla, G.Ghoinem, S.Wexner// USA: Springer, 2006. – P. 303-311.
7. Радзинский, В.Е. Перинеология/ В.Е. Радзинский. – М.: МИА, 2006. – 336 с.
8. Радзинский, В.Е. Перинеология. Опушение и выпадение половых органов: учебное пособие/В.Е. Радзинский, О.Н. Шалаев, Ю.М. Дурандин [и др.]. – М.: РУДН, 2008. – 311 с.
9. Дикке, Г.Б. Ранняя диагностика и консервативное лечение дисфункции тазового дна. Эффективная фармакотерапия/ Г.Б. Дикке// Акушерство и гинекология. – 2016. – Т 4. – С.3-10.
10. Fourth international consultation on incontinence recommendations of the international scientific committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence/ Abrams P. [et al.]// Neurourology and Urodynamics, 2010. – Vol. 29, №1. – p. 213-240.
11. The Long-Term Effectiveness of Antenatal Pelvic Floor Muscle Training: 8-Year Follow up of a Randomised Controlled Trial/ S.Ismail// BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2009. – Vol. 116, №4. P. 600-601.
12. Can We Prevent Childbirth-Related Pelvic Floor Dysfunction?/ R. Freeman// BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2012. – Vol. 120, №2. – P. 137-140.
13. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. / R. Boyle [et al.] //The Cochrane Library, 2012. – I. № 10 URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007471.pub3/full> (дата обращения 19.08.18).
14. Prevention of postpartum stress incontinence in primigravidae with increased bladder neck mobility: a randomised controlled trial of antenatal pelvic floor exercises/ E.Reilly [et al.]// BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2014. – Vol.121. – P. 58-66.
15. Biofeedback: A Practitioner's Guide. 4th ed. /M.S. Schwartz, F. Andrasik// New York: The Guilford Press, 2015. – 930 p.

REFERENCES

1. Yaschuk A.G. Development of genital prolapse: Genetic Aspects. Russian bulletin of obstetrician gynecologist. 2017; 8 (4): 31-37. (In Russ.)
2. Dobrohotova Yu. E., Nagieva T.S. Disfunktsiya tazovogo dna u zhenshin reproductivnogo perioda, sindrom relaksirovannogo vlagalisha – neobhodimost' reabilitatsii v poslerodovom periode (Pelvic floor dysfunction in women of reproductive age, relaxed vagina syndrome – necessity of rehabilitation in postpartum period). Russkii meditsinskii jurnal. 2017; (15):1121-24. (In Russ.)
3. Mgelishvili M.V. [t al.] Osobennosti hirurgicheskogo lecheniya patsiwnok mladogo vozrasta s tyazhelimi formami prolapse genitalii' (Peculiarities of surgical treatment in patients of young age with severe forms of pelvic organs prolapse). Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. 2017; 17 (6): 49-52. (In Russ.)
4. Riva D., Minini D. Childbirth-related pelvic floor dysfunction. Italy: Springer. 2016: 25-33. (In English)
5. Grishenko O.V. [et al.] Otsenka tyazhesti prolapse genitalii u zhenshin reproductivnogo vozrasta i vozmozhnosti ego nehirurgicheskoi korrektsii (Assessment of severity of genital prolapse genital among women of reproductive age and the possibility of nonsurgical correction). Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik. 2012; 15 (2:1): 83-85. (In Russ.)
6. Davila W., Ghoinem G., Wexner S. Pelvic floor dysfunction, a multidisciplinary approach. Springer. 2006: 303-311. (in English)
7. Radzinski V.E. Perineologia (Perineology). M.:MIA. 2006: 336p. (in Russ.)

8. Radzinskii V.E., Shakaev O.N., Durandin Yu. M. [et al.]. Perineologiya. Opushenie i vyipadenie polovyyh organov: uchebnoe posobie (Perineology. Pelvic organ descent and prolapse: tutorial). M. RUDN. 2008: 311p. (In Russ.)
9. Dikke G.B. Early Diagnosis and Conservative Treatment of Pelvic Floor Dysfunction. Effective pharmacotherapy. Akusherstvo I ginekologiya. 2016; 4: 3-10. (In Russ.)
10. Abrams P. [et al.] Fourth international consultation on incontinence recommendations of the international scientific committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. Neurourology and Urodynamics. 2010;29 (1):213-240. (In English)
11. Ismail S.The Long-Term Effectiveness of Antenatal Pelvic Floor Muscle Training: 8-Year Follow up of a Randomised Controlled Trial. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2009; 116 (4): 600–601. (In English)
12. Freeman R. Can We Prevent Childbirth-Related Pelvic Floor Dysfunction? BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2012; 120 (2): 137–140. (In English)
13. Boyle R. [et al.] Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and fecal incontinence in antenatal and postnatal women. The Cochrane Library. 2012;I.№10 URL: (access date 19.08.18). (In English)
14. Reilly E. [et al.] Prevention of postpartum stress incontinence in primigravidae with increased bladder neck mobility: a randomised controlled trial of antenatal pelvic floor exercises. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2014; 121:58–66. (In English)
15. Schwarts M.S., Andrasi k F. Biofeedback: A Practitioner's Guide. 4th ed. NY: The Guilford Press. 2015: 930 p. (In English)

УДК 618.15

© Коллектив авторов, 2018

И.В. Сахаутдинова, Л.Р. Ложкина, Л.Ф. Азнабаева,
Н.Н. Курчатова, Э.М. Зулкарнеева, А.И. Галимов
**ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ
ГЕМАТОМОЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ ПРОГЕСТЕРОНА**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Исследования последних лет показали, что одной из основных причин самопроизвольного прерывания беременности является аутоиммунный ответ с превалированием цитокинов воспалительного типа, которые способствуют усилению реакции отторжения с развитием иммунного ответа по клеточному пути и преобладанием его над гуморальным, в то время как дисбаланс в сторону которого является наиболее важным и ответственным за сохранение беременности. Были изучены результаты лечения угрозы прерывания беременности у 87 первобеременных женщин, которые составили основную группу на ранних сроках (4-7 недель). В контрольную группу вошли 56 первобеременных женщин с физиологически протекающей беременностью. Было показано, что прогестероновая поддержка с целью пролонгирования беременности обеспечивает блокирование интерлейкинового каскада по Th1-пути и активности по Th2-пути.

Ключевые слова: воспалительные цитокины, беременность, первобеременные, интерлейкина каскад, прогестерона.

I.V. Sakhautdinova, L.R. Lozhkina, L.F. Aznabaeva,
N.N. Kurchatova, E.M. Zulkarneeva, A.I. Galimov
**PREGNANCY COURSE IN WOMEN WITH RETROCHORIAL HEMATOMA
AGAINST PROGESTERONE PREPARATIONS**

Recent studies have shown that one of the main causes of spontaneous abortion is an autoimmune response with the prevalence of inflammatory cytokines, which contribute to the enhancement of the rejection reaction with the development of the immune response along the cellular pathway and its predominance over the humoral one. Whereas its imbalance is important and responsible for the preservation of pregnancy. The work studied the results of treatment of threatened miscarriage in 87 primigravidas, making up the main group in the early stages (4-7 weeks) of pregnancy. The control group consisted of 56 primigravidas with a physiologically proceeding pregnancy. It was shown that the administration of progesterone support to prolong pregnancy makes it possible to block the interleukin cascade along the Th1 pathway and activity along the Th2 pathway.

Key words: inflammatory cytokines, pregnancy, primigravidas, interleukin cascade, progesterone.

В последние годы интерес отечественных и зарубежных исследователей в сфере перинатальной охраны плода сместился преимущественно к первому триместру. Данное обстоятельство обусловлено тем, что в этот период формируется фетоплацентарный комплекс, происходит закладка органов и тканей плода, экстраэмбриональных структур, правильное развитие которых влияет на успешное вынашивание беременности и рождение здорового ребенка [9,10].

В первом триместре беременности заслуживает повышенного внимания факт частичной отслойки хориальной пластинки от

децидуальной оболочки с формированием субхорионической или ретрохориальной гематом (РХГ). РХГ встречается в 5,2-18% кровотечений на фоне угрожающего выкидыша в первом триместре и у 3,1% беременных женщин по данным ультразвукового исследования [2,3]. РХГ в группе пациентов после ЭКО встречается значительно чаще – до 22,4% [4]. По данным разных авторов ретрохориальная гематома может служить предиктором потери беременности в первом триместре [5,6]. До 40-50% беременностей с РХГ, сформировавшейся в первом триместре, прерываются в разные сроки гестации [7]. РХГ формируется

на фоне хронического эндометрита, аутоиммунных, сосудистых нарушений, дисплазии хориона [8], поскольку увеличение концентрации провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, что обуславливает возникновение тромбозов, инфарктов трофобласта и его отслойку и в конечном итоге прерывание беременности в первом триместре.

Современными исследованиями показано, что терапия препаратами прогестерона повышает шансы на благополучное завершение беременности за счет изменения регуляторных механизмов иммунной системы и переключения иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1-го типа (Th1), на иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2-го типа (Th2) [11,12,15,16].

Вследствие сохраняющейся актуальности проблемы угрожающего выкидыша в первом триместре гестации, особенно в сочетании с ретрохориальной гематомой, продолжается изучение причин, механизмов, путей прогнозирования и лечения данной патологии [1,13].

Целью исследования явилась оценка эффективности и обоснованности назначения прогестероновой поддержки, направленной на пролонгирование беременности у первобеременных с угрозой прерывания.

Материал и методы

Нами проведено обследование 143 первобеременных женщин в сроки гестации 4-7 недель в период 2012-2016 гг. Основную группу составили беременные женщины (n=87) с клиническими признаками угрозы прерывания

и наличием ретрохориальной гематомы, подтвержденной при ультразвуковом исследовании, которым проводилась общепринятая терапия, включающая гестагенные препараты. Контрольную группу (n=56) составили первобеременные женщины с физиологическим течением беременности без признаков угрозы прерывания. Все беременные прошли клинико-лабораторное с определением интерлейкинового статуса и инструментальное обследование, бактериоскопическое и бактериологическое исследования влагалищного содержимого и цервикального канала по общепринятым стандартным методикам при отсутствии кровянистых выделений из влагалища.

Результаты и обсуждение

Возрастной состав исследуемых групп беременных статистически не отличался и составил $25,5 \pm 4,6$ и $24,7 \pm 5,8$ года соответственно.

Менструальная функция обследуемых пациенток оценивалась с учетом возраста наступления менархе, регулярности цикла, продолжительности и характера менструации. Полученные нами данные показывают, что средний возраст наступления менархе составил $13 \pm 0,9$ года, что соответствует среднестатистическим показателям. У 85,1% женщин менструальный цикл был регулярным, продолжительностью $29,4 \pm 0,5$ дня.

В основной группе обратила на себя внимание высокая частота воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) (табл. 1).

Таблица 1

Гинекологические заболевания у женщин исследуемых групп				
Заболевания	Основная группа (n=87)		Контрольная группа (n=56)	
	n	%	n	%
Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе	33	38,4	7	13,3
Эктопия и эктропион шейки матки	62	71,3	14	25,3
Нарушения менструального цикла	78	90	26	46,7
Миома матки	3	3,4	0	0
Опухоли яичников в анамнезе	19	21,8	5	8,9

В настоящее время для ВЗОМТ характерно латентное течение, вследствие чего в большинстве случаев женщины начинают лечение поздно и к моменту наступления первой беременности уже имеют хроническую форму заболевания.

На основании ретроспективного анализа был изучен спектр возбудителей у женщин с ВЗОМТ (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что в основной группе исследования наиболее частыми возбудителями, выявляемыми у женщин с ВЗОМТ, явились грибы рода *Candida* – 87,4%, *G. vaginalis* – 75,3% и *U. urealiticum* – 42,9%. В контрольной

группе возбудители распределились аналогично, но с меньшей частотой.

Таблица 2

Спектр возбудителей ВЗОМТ в анамнезе		
Возбудитель, %	Основная группа	Контрольная группа
<i>Candidaalbicans</i>	87,4	51,6
<i>G. vaginalis</i>	75,3	33,7
<i>U. urealiticum</i>	42,9	22,3
<i>M. hominis</i>	31,8	11,1
<i>Chlamydia trachomatis</i>	31,6	0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	16,9	0
<i>Cytomegalovirus spp.</i>	15,3	13,3
<i>Papillomovirus</i>	10,3	19,4
<i>N. gonorrhoeae</i>	7,3	0

Оперативные вмешательства выявлены у 67,8% и 21,4 % женщин обеих групп соответственно. Показаниями для оперативного вмешательства явились: острый аппендицит,

апоплексия яичника, функциональные кисты яичников. Частота и характер оперативных вмешательств представлены в табл. 3.

Таблица 3

Оперативные вмешательства у первобеременных женщин основной и контрольной групп				
Операции	Основная группа (n=87)		Контрольная группа (n=56)	
	п	%	N	%
Диагностическая лапароскопия	17	19,5	3	5,4
Аппендэктомия	12	13,8	8	14,3
Цистэктомия	13	14,9	2	3,6

На долю оперативных вмешательств, проведенных по экстренным показаниям, в основной группе пришлось 85,7 % (36), в контрольной группе – 92,3% (12) случаев. Оперативные вмешательства, проведенные в плановом порядке, составили 47,9% (33) в основной группе и 43,5% (10) в контрольной группе.

Экстрагенитальные заболевания наблюдались у 101 (71,3%) беременной, преобладали хронические заболевания воспалительного генеза (хронические пиелонефрит, бронхит, заболевания ЛОР-органов).

При поступлении в стационар женщинам обеих групп проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. По данным УЗИ определяли объем, структуру и локализацию ретрохориальной гематомы до начала терапии и на фоне лечения. Также оценивалась структура и степень васкуляризации желтого тела (ЖТ), так как функциональное его состояние играет важную роль в протолонгировании беременности. В табл. 4 представлена характеристика структуры ЖТ у пациенток исследуемых групп.

Таблица 4

Характеристика ЖТ беременности в исследуемых группах		
Параметры	Основная группа (n=87)	Контрольная группа (n=56)
Диаметр ЖТ, мм	15,8±0,3	12,9±0,2
Толщина стенок, мм	2,1±0,3	1,2±0,2
Индекс резистентности	0,48±0,03	0,62±0,04

Из представленной таблицы следует, что у первобеременных женщин с угрозой прерывания беременности размеры ЖТ были меньше, чем у пациенток контрольной группы. Кроме того, обращает на себя внимание структура ЖТ: в контрольной группе она представляла собой неоднородное образование с выраженной васкуляризацией, в основной группе – в виде кистозной полости с единичными цветовыми локусами.

При первичном обращении до назначения лечения ретрохориальная гематома представляла собой анэхогенное образование без признаков организации. По расположению у 31,55% (18) пациенток отмечалось полюсное расположение, у 68,45% (38) – пристеночное.

Размер ретрохориальной гематомы до лечения составил в среднем $5,9 \pm 0,7$ мл.

На фоне проводимой терапии проводилось повторное ультразвуковое исследование. Отмечалась тенденция к организации и уменьшению размеров ретрохориальной гематомы. Через 10 дней лечения отмечается уменьшение объема ретрохориальной гематомы до 2 мл у 47(83,93%) пациенток и полное рассасывание – у 9 (16,07%) пациенток.

В процессе обследования были выявлены следующие особенности иммунного реагирования: развитие беременности на ранних сроках сопровождалось изменением продукции цитокинов. В группе женщин с физиологическим течением беременности выявлены активация спонтанной продукции в отношении ИЛ-6 и ИФ- γ и снижение ИЛ-1 β . Оценка индуцированной продукции показала разнонаправленные изменения: способность к синтезу противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и РАИЛ-1 повышалась и снижалась в отношении медиаторов провоспалительного характера ИФ- γ и ИЛ-1 β . У первобеременных женщин с угрозой прерывания беременности продукция регуляторных цитокинов в исследуемых группах статистически не отличалась. Однако были выявлены особенности относительно иммунопатогенетически важных цитокинов (ИФ- γ и ИЛ-10). Так, отмечалась еще более выраженная активация спонтанной продукции в отношении ИФ- γ до 18,61 (15,12-32,36) пг/мл по сравнению с 13,77 (8,75-23,70) пг/мл при физиологической беременности ($p=0,27$) и при отсутствии беременности 6,58 (1,32-9,58) пг/мл ($p=0,27$).

Заключение

Высокая частота экстрагенитальных и гинекологических заболеваний в анамнезе к моменту наступления первой беременности существенно снижает репродуктивный потенциал организма у обследованных пациенток.

Из результатов проведенного исследования следует, что использование препаратов прогестерона у первобеременных женщин с наличием ретрохориальной гематомы обесно-

вано, так как приводит к достоверному уменьшению размеров гематомы вплоть до полного рассасывания, а также к снижению клинических проявлений данной патологии.

Оценка эффективности лечения пациенток с угрозой прерывания беременности показала, что назначение прогестерона при угрозе прерывания беременности не выявило статистически значимых изменений значений показателей продукции цитокинов (так же, как и при физиологическом течении беременности). В то же время анализ корреляционных связей продукции цитокинов при угрозе прерывания беременности после применения прогестеро-

на показал нормализацию взаимоотношений между цитокинами при спонтанной продукции, которые стали соответствовать таковым при физиологическом течении беременности. Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне прогестерона включаются механизмы цитокиновой регуляции противовоспалительного характера (рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ-1) и ИЛ-10) и формирования взаимоотношений цитокинов, характерных для Th2 пути (ИЛ-6 и ИЛ-10) и механизмы угнетения продукции цитокинов провоспалительной направленности (ИЛ-1 β индуцир., ИФ- γ индуцир.).

Сведения об авторах статьи:

Сахаутдинова Индира Венеровна – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1, главный врач НУЗ «Дорожный Центр восстановительной медицины и реабилитации» ОАО «РЖД». E-mail: indira2172@yandex.ru.

Ложкина Лариса Расилевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Bgmu.ag@yandex.ru.

Азнабаева Лилия Фаритовна – профессор кафедры оториноларингологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aznabaeva@mail.ru.

Курчатова Нелли Наилевна – к.б.н., зав. клинико-диагностической лабораторией ФГБУ ВЦГПХ Минздрава России.

Зулкарнеева Эльмира Маратовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: zulkarneeva.elmira@yandex.ru.

Галимов Артур Ильдарович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Galimov_art@rambler.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России/О.И. Аполихин, Н.Г. Москалева, В.А. Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 4. – С. 4-14.
2. Джобав, Э.М. Ретрохориальная гематома как форма невынашивания беременности: рецидивирующее течение. Алгоритм этапной терапии/ Э.М. Джобав, Г.Ю. Судакова, С.Ж. Данелян, Ю.Э. Доброхотова // Гинекология. – 2012. – № 14(4). – С. 43-46.
3. Левченко, М.В. Прогностические маркеры ранних репродуктивных потерь у пациенток с ретрохориальной гематомой/ М.В. Левченко, И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова // Акушерство и гинекология. – 2016. – №1. – С. 28-33.
4. Морозова, К.В. Роль полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в генезе невынашивания беременности/ К.В. Морозова, Н.Н. Луценко // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – №2 (9). – С.54-61.
5. Неразвивающаяся беременность / А.В. Соловьева, В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова [и др.] / под ред. В.Е. Радзинского. – М., 2016.
6. Питимирова, Л.Н. Особенности аллельного полиморфизма генов интерлейкинов и цитокиновый баланс женщин с невынашиванием беременности/Л.Н. Питимирова, Е.А. Загородцева, Б.Ю. Гумилевский // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С.33-38.
7. Принципы пролонгирования беременности при начавшемся аборте, обусловленном ретрохориальной гематомой / И.М. Арестова, Н.П. Жукова, Н.И. Киселева, Н.С. Дейкало // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – № 1 (43). – С. 93-101.
8. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности: руководство для врачей / под ред. А.П. Милованова, О.Ф. Серовой. – М.: Студия МДВ, 2011. – 214 с.
9. Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита / И.Б. Манухин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 76-80.
10. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия/ В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. – 688 с.
11. Радзинский, В.Е. Парадоксы ранних сроков беременности/В.Е. Радзинский. – М., 2011. – 24 с.
12. Сахаутдинова, И.В. Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности/ И.В. Сахаутдинова, Л.Р. Ложкина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – № 4(9). – С. 96-99.
13. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием беременности/В.М. Сидельникова. – М., 2011. – 224 с.
14. Хашукоева, А.З. Хронический эндометрит – проблема и решения / А.З. Хашукоева [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 3. – С. 50-52.
15. Цитокины – регуляторы апоптоза клеток иммунной системы при неразвивающейся беременности. Обзор литературы / А.Б. Елекенова, Н.С. Рахимов, Н.Б. Андакулова [и др.] // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2012. – Т. 17, № 1 (17). – С. 33-35.
16. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome / F. Figueras, S. Savchev, S. Triunfo [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 279-85.
17. Casart Y. Serum Levels of interleukin-6, interleukin-1beta and human chorionic gonadotropin in pre-eclamptic and normal pregnancy / Y. Casart, K. Tarrazzi, M. Camejo // Gynecol. Endocrinol. – 2007. – Vol. 23, № 5. – P. 300-20.
18. Haas D.M. Progesterone for preventing miscarriage / D.M. Haas, P.S. Ramsey // Cochrane database of systematic reviews. – 2008. – № 2. – CD003511. doi: 10.1002/14651858.
19. Progesterone for treating threatened miscarriage (Review) / H.A. Wahabi [et al.] // The Cochrane Library. – 2011. – Issue 12: CD005943.
20. Salamonson L.A. Cytokines and chemokines during embryoimplantation: roles in implantation and early placentation // Semin. Reprod. Med. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 437-44.

REFERENCES

1. Apolikhin O.I. The current demographic situation and problems of improving reproductive health in Russia/ O.I. Apolikhin, N.G. Moskalova, V.A. Komarova // Experimental and clinical urology. – 2015. – № 4. – P. 4-14. (in Russ).
2. Jobava E.M. Retrochorial hematoma as a form of miscarriage: recurrent course. Algorithm step therapy/ E.M. dzhobava, G.Y. Sudakov, S.J. Danielian, Dobrokhotova Yu.e // Gynecology. – 2012. – 14 (4). – P. 43-46. (in Russ).

3. Levchenko M.V. Prognostic markers of early reproductive losses in patients with retrochorial hematoma/ M.V. Levchenko, I.O. Bechtereva, N.B. Kuznetsova // *Obstetrics and gynecology*. – 2016. – №1. – P. 28-33. (in Russ).
4. Morozova K.V. the Role of polymorphism of antioxidant system enzyme genes in the Genesis of miscarriage/ K.V. Morozova, N.N. Lutsenko // *Obstetrics, gynecology and reproduction*. – 2015. – № 2 (9). – P. 54-61. (in Russ).
5. Missed miscarriage / the A.V. Soloviev, V.E. Radzinsky, V.I. Dimitrov and others; ed. by V.E. Radzinsky. – Moscow, 2016. (in Russ).
6. Bitimirov L.N. The peculiarities of allelic polymorphism of genes of interleukins and cytokine balance in women with recurrent pregnancy loss/ L.N. Bitimirov, E.A. Zagorodneva, B.J. Gumilevsky // *Obstetrics and gynecology*. – 2014. – 3. – P. 33-38. (in Russ).
7. The principles of prolongation of pregnancy in the onset of abortion, caused retrochorial hematoma / M.I. Arestova, N.P. Zhukova, N. And. Kiseleva, N. With. Was deykalo // *Reproductive health of Eastern Europe*. – 2016. – № 1 (43). – P. 93-101. (in Russ).
8. Causes and differentiated treatment of early pregnancy loss: a guide for physicians / ed. by A.P. Milovanov, O.F. Serova. – M.: Studio MDV. – 2011. – 214 p. (in Russ).
9. Prevention of habitual miscarriage in patients with non-developing pregnancy on a background of chronic endometritis / I. B. Manukhin, etc. // *Obstetrics and gynecology*. – 2013. – № 5. – Pp. 76-80. (in Russ).
10. Radzinsky V. E. Obstetric aggression/ V.E. Radzinsky. – M.: Publishing house of the magazine StatusPraesens, 2011. – 688 p. (in Russ).
11. Radzinsky V.E. Paradoxes of early pregnancy/ V.E. Radzinsky. – Moscow, 2011. – 24 p. (in Russ).
12. Sahautdinov I.V. Immunomodulatory role of progesterone in treatment of threatened abortion/ I.V. Sahautdinov, L.R. Lozhkin// *Medical journal of Bashkortostan*. – 2014. – 4 (9). - P. 96-99. (in Russ).
13. Sidelnikova, V.M. Preparation and management of pregnancy in women with habitual miscarriage/ V.M. Sidelnikova. – M., 2011. – 224 p. (in Russ).
14. Hasukawa A. Z. Chronic endometritis – the problem and solutions / A. Z. Hasukawa [et al.] // *Attending physician*. – 2012. – № 3. – P. 50-52. (in Russ).
15. Cytokines are regulators of immune system cell apoptosis in non-developing pregnancy. Review of literature / A.B. Lekanova, N. With. Rakhimov, N.B. Andagulova [and other] // *Bulletin of the Almaty state Institute of improvement of doctors*. – 2012. – Vol. 17, № 1 (17). – P. 33-35. (in Russ).
16. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome / F. Figueras, S. Savchev, S. Triunfo [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 279-85.
17. Casart Y. Serum Levels of interieukin-6, interieukin-1beta and human chorionic gonadotropin in pre-eclamptic and normal pregnancy / Y. Casart, K. Tarrazzi, M. Camejo // *Ginecol. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 23, № 5. – P. 300-20.
18. Haas D.M. Progesteron for preventing miscarriage / D.M. Haas, P.S. Ramsey // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2008. – № 2. – CD003511. doi: 10.1002/14651858.
19. Progestogen for treating threatened miscarriage (Review) / H.A. Wahabi [et al.] // *The Cochrane Library*. – 2011. – Issue 12: CD005943
20. Salamonson L.A. Cytokines and chemokines during embryoimplantation: roles in implantation and early placentation // *Semin. Reprod. Med.* – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 437-44.

УДК 616.24-036.12-07:616.15.2-092

© Э.Р. Камаева, Г.Х. Мирсаева, О.Л. Андрианова, 2018

Э.Р. Камаева, Г.Х. Мирсаева, О.Л. Андрианова
**К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ
 ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Целью нашего исследования явилось изучение влияния ацетилцистеина (АЦЦ) на параметры процессов пероксидации в тромбоцитах, антиокислительной системы, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у лиц с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) тяжелой степени тяжести.

Результаты исследования показали, что применение АЦЦ в комплексной терапии ХОБЛ стимулирует снижение активности процессов пероксидации (параметры конечных продуктов липопероксидации были снижены в 1,6 раза по сравнению со стандартной терапией) с более быстрым восстановлением параметров антиокислительной защиты, что способствовало улучшению клинического течения заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, липопероксидация в тромбоцитах, антиокислительная система, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, ацетилцистеин.

E.R. Kamaeva, G.Kh. Mirsaeva, O.L. Andrianova
**TO THE ISSUE OF PATHOGENETIC THERAPY OF PATIENTS SUFFERING
 FROM SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE**

The purpose of our research was to make a study of impact of acetylcysteine (NAC) on lipid peroxidation index in platelets, antioxidant system, vascular thrombocytic haemostasis in patients suffering from severe chronic obstructive lung disease (COLD).

The results suggested that NAC administration for comprehensive treatment of COLD encourages lipid peroxidation activity decrease: indices of lipid peroxidation were on average 1.6 times lower than in the group of standard treatment with faster antioxidant protection recovery, encouraging improvement in the clinical course of the disease.

Key words: chronic obstructive lung disease, lipid peroxidation in platelets, antioxidant system, vascular thrombocytic haemostasis, acetylcysteine

ХОБЛ по результатам исследования ВОЗ занимает третье место в мире по показателям смертности. Каждый год от ХОБЛ умирает почти 2,8 млн. человек. В недавно представленном популяционно-эпидемиологическом исследовании, проведенном в рамках программы GARD в 12 регионах России (данные по обследованию 7164 человек, средний возраст участников – 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными

исследованиями, проведенном в рамках программы GARD в 12 регионах России (данные по обследованию 7164 человек, средний возраст участников – 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными

симптомами составила 21,8%, а среди общей популяции – 15,3% [3,14]. Социальное значение ХОБЛ очень велико – по данным ВОЗ предполагается, что к 2020 г. заболевание станет одной из главных причин нетрудоспособности населения [3,4].

Установлено, что в результате процессов активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза увеличивается образование продуктов липопероксидации в тромбоцитах [1,2,8], снижается антиокислительная активность. Так и при ХОБЛ изменяются структурно-функциональные свойства тромбоцитов [10,11]. Конечные продукты процессов пероксидации изменяют структуру мембран, оказывая тем самым влияние на интенсивность процессов высвобождения и выхода в кровоток коагуляционно-активных факторов свертывания. Средства с антиокислительным эффектом стабилизируют морфофункциональные свойства мембран, снижая их прокоагулянтную и агрегационную активность.

Принимая во внимание полученные данные, в комплексную терапию лиц с ХОБЛ было добавлено муколитическое средство АЦЦ. Антиокислительная и хелатирующая активность у данного препарата проявляется за счет наличия сульфгидрильных групп в его структуре. Связывая активные формы кислорода [12] и повышая значения глутатиона в альвеолах легочной ткани [5], препарат содействует реакциям детоксикации, снижая образование провоспалительных цитокинов [13] и угнетая воспалительный процесс в легочной ткани и воздухоносных путях [9].

Цель исследования: изучение влияния ацетилицистеина на параметры процессов липопероксидации в тромбоцитах, антиокислительной системы, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у пациентов с ХОБЛ тяжелой степени.

Материал и методы

Обследовано 45 пациентов с ХОБЛ тяжелой степени тяжести (13 женщин и 32 мужчины) в возрастной группе от 25 до 63 лет. Анализируемые больные были разделены на 2 группы. В 1-й группе (n=31) проводили стандартную терапию, включающую антибактериальные средства, бронхолитики, муколитики (за исключением АЦЦ), дезинтоксикационную терапию и другие симптоматические средства. Во 2-й группе (n=14) использовали в составе комплексной терапии препарат АЦЦ по 600 мг в сутки в три приема в течение 2-х недель. В контрольную группу были включены 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Эффективность применения АЦЦ в комплексном лечении лиц с ХОБЛ ана-

лизировали по физикальным клиническим показателям, результатам спирометрии, изменениям параметров процессов липопероксидации, антиокислительной защиты и состоянию системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Постановка диагноза основывалась на полученных данных клинического обследования и лабораторных методов. Уровень тяжести ХОБЛ определяли в соответствии с данными пересмотра GOLD 2011 года с учетом интегральной оценки тяжести лиц с ХОБЛ [3].

Параметры процессов липопероксидации и антиокислительной системы определяли в тромбоцитах, изучая показатели конечных продуктов липопероксидации: сопряженных триенов (СТ), диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД) и изолированных двойных связей (ИДС) – с использованием методики И.А. Волчегорского (1989). Изучали показатели малонового диальдегида (МДА) по методике А.И. Карпищенко (1999); показатели активности фермента каталазы по М.А. Королёку (1988); супероксиддисмутазы (СОД) с использованием методики Н.А. Терехиной и др. (1992) и показатели общей окислительной активности по Г.И. Клебанову (1988).

Для характеристики состояния уровня сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (СТГ) исследовали количество тромбоцитов с использованием анализатора «Cobas Micros», спонтанную агрегацию (СА) по методике В.Х. Лапотникова, Л.М. Хараша (1982). Активность фактора P₄ тромбоцитов определяли по методу Л.А. Матвиенко и М.Л. Котовщиковой (1983). Фактор Виллебранда определяли с использованием набора немецкой фирмы «Dade Bering». Тромбоциты были выделены из цельной крови по методике Г.Н. Ястребова (1985).

Забор крови проводили с информированного согласия всех пациентов до приема пищи после 12-часового перерыва. Определение показателей осуществляли в процессе развития патологии – при поступлении в стационар до назначения лечения (1-й этап), в середине терапии (2-й этап) и на момент выписки (3-й этап). Проведенные исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией (одобрено биоэтическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России).

Результаты исследования оценивали, используя методику определения вариационной статистики, с применением критерия Стьюдента. Разница в значениях считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

Изучение состояния гемостаза и процессов липопероксидации у больных 1- и 2-й

групп до назначенной терапии выявило отсутствие достоверных различий между показателями в группах ($p>0,05$), что позволило проведение последующей сравнительной оценки влияния АЦЦ на процессы перекисидации и внутрисосудистое свертывание крови.

У всех пациентов с ХОБЛ, поступивших в стационар в связи с обострением заболевания, были отмечены высокий уровень параметров содержания продуктов окисления липидов в тромбоцитах (табл. 1) и низкие значения антиоксидантной системы (АОС). Содержание первичных продуктов окисления липидов в тромбоцитах превышало контрольные значения в 3 раза, показатели вторичных продуктов липопероксидации – в 3,3 раза, конечных продуктов – в 2,8 раза, а содержание

активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК) – увеличилось в 3,1 раза ($p<0,001$). В результате лечения в условиях стационара было отмечено уменьшение показателей продуктов перекисного окисления липидов, исследуемые показатели сохранялись выше нормальных значений ($p<0,001$). На время выписки пациентов из стационара исследуемые показатели процессов окисления липидов были за пределами значений контроля: ДК превысили нормальные значения в 2,5 раза, ШО – в 2,4 раза, КД и СТ – в 2,9 раза, а ТБК-активные продукты – в 2,8 раза ($p<0,001$). Полученные результаты позволили включить в комплексную терапию больных ХОБЛ препарат АЦЦ, угнетающий процессы перекисного окисления липидов.

Таблица 1

Параметры продуктов перекисного окисления липидов в тромбоцитах больных ХОБЛ на фоне стандартной терапии и при применении АЦЦ ($M\pm m$)

Группы больных	Этапы лечения	Продукты липопероксидации в гептановой фазе			ТБК-активные продукты, нмоль/мг белка
		E232/E220	E278/E220	E400/E220	
Контрольная, n=30		2,03±0,072	0,34±0,013	0,21±0,012	9,16±0,114
1-я (n=31)	1-й	6,1±0,143**	1,1±0,018**	0,59±0,013**	28,3±0,422**
	2-й	5,6±0,124**	0,99±0,226**	0,56±0,012**	26,8±0,421**
	3-й	5,1±0,108**	0,97±0,136**	0,50±0,011**	25,4±0,365**
2-я (n=14)	1-й	5,8±0,128**	0,98±0,033**	0,57±0,012**	28,2±0,428**
	2-й	4,4±0,12**	0,78±0,268**	0,46±0,012**	21,2±0,412**
	3-й	3,4±0,121** ^	0,61±0,123** ^	0,41±0,011** ^^	14,3±0,323** ^^

* при $p<0,05$; ** – при $p<0,001$ в сравнении с контролем; ^ – при $p<0,01$; ^^ – при $p<0,001$ между 1- и 2-й группами.

Применение АЦЦ в комплексном лечении ХОБЛ сопровождалось ускоренной положительной клинической картиной заболевания снижением температуры тела, уменьшением кашля, одышки и другими симптомами воспалительного синдрома. Частота и интенсивность кашля достоверно уменьшились на 72%, что на 9% больше, чем у пациентов, принимающих

только стандартное лечение. Также снизилась выраженность одышки на 72% по сравнению с частотой встречаемости на момент поступления в лечебное учреждение ($p<0,05$). Анализ параметров спирографии выявил, что ОФВ₁ и ЖЕЛ у больных, в терапию которых был включен АЦЦ, возрастали достоверно быстрее по сравнению с 1-й группой (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей спирометрии в процессе лечения больных ХОБЛ тяжелой степени тяжести на фоне стандартной терапии и при применении АЦЦ ($M\pm m$)

Показатели	Контрольная группа, (n= 30)	1-я группа, n= 31		2-я группа, n= 14	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОФВ ₁ , %	96,4±3,6	42,7±4 ^{аа}	48,2±3,3 ^{аа}	41,7±3,8 ^{аа}	58,2±3,6 ^{аа^}
ЖЕЛ, %	94,4±3,3	49,2±3,1 ^{аа}	56,6±3,2 ^{аа}	48,7±3,5 ^{аа}	66,7±3,2 ^{аа^}

а – при $p<0,05$; аа – при $p<0,01$ с контролем; б – при $p<0,05$ в сравнении параметров до и после терапии; различия достоверны между показателями 1- и 2-й групп: ^ – при $p<0,05$.

Значительное ингибирование активности ферментативного и неферментативного процессов цепочки АОС было установлено при поступлении в стационар обследованных пациентов обеих групп ($p<0,001$). При лечении больных ХОБЛ также были найдены различия в динамике параметров функционального состояния антиоксидантной системы при стандартном лечении и с использованием АЦЦ. Показатели АОС у больных 2-й группы достоверно выше, чем у больных 1-й группы (табл. 3), но величины контрольных показателей не были достигнуты. В то же время по

данным статистики изучаемые параметры антиоксидантной системы у пациентов 2-й группы были достоверно выше, чем у больных 1-й группы: фермент каталаза – на 32,7% ($p<0,001$), СОД – на 35,6% ($p<0,001$), общей АОА сыворотки – на 4,9% ($p<0,05$).

У больных с тяжелой формой ХОБЛ параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза были значительно изменены. Наблюдалась незначительная тенденция к уменьшению содержания тромбоцитов на 12,2% ($p>0,05$) (табл. 4). Отмечалась гиперагрегация тромбоцитов за счет повышения СПАТР – в 3,5 раза,

фактора P_4 – в 2,1 раза, ФВ – в 1,5 раза ($p<0,001$). Полученные результаты демонстрировали выраженные изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в виде гипер-

коагуляции. На момент выписки из стационара у пациентов было отмечено достоверное различие изучаемых показателей и контрольных значений ($p<0,001$), за исключением ФВ.

Таблица 3

Параметры антиокислительных ферментов в тромбоцитах и общей антиокислительной активности сыворотки крови у больных с тяжелым течением ХОБЛ при стандартной терапии и на фоне применения АЦЦ ($M\pm m$)

Группы больных	Этапы лечения	Каталаза тромбоцитов, мкмоль/мг белка	СОД тромбоцитов, ЕД/мг белка	Общая АОА плазмы, процент торможения
Контрольная, n=30		8,2±0,074	50,02±0,09	28,58±0,584
1-я, (n=31)	1-й	3,7±0,144**	28,3±0,475**	22,0±0,254**
	2-й	4,2±0,216**	31,9±0,423**	22,7±0,242**
	3-й	4,9±0,163**	32,6±0,459**	24,6±0,215**
2-я, (n=14)	1-й	3,8±0,155**	29,2±0,438**	21,8±0,333**
	2-й	5,9±0,135**	36,9±0,423**	23,4±0,212**
	3-й	6,5±0,123** ^	44,2±0,435** ^	25,8±0,342** ^

* – при $p<0,05$; ** – при $p<0,001$ по сравнению с контрольными значениями;

^ – при $p<0,01$; ^^ – при $p<0,001$ между 1- и 2-й группами.

Таблица 4

Параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов 1-й группы, n=31 ($M\pm m$)

Периоды лечения	Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	Фактор P_4 тромбоцитов, %	Фактор Виллебранда, %
Здоровые	248,5±6,5	11,3±0,18	38,07±0,39	118±6,4
При поступлении	218,1±8,83	39,6±0,68**	79,9±1,24**, #	176±5,7**
В середине лечения	220,3±6,6	34,4±1,25**	73,6±2,54**	165±4,8**
При выписке	232,1±6,9	25,9±0,58**, #	64,3±1,34**, #	138±3,8

** – $p<0,001$ к контролю; # – $p<0,05$ к группе со среднетяжелым течением болезни.

Некоторые авторы считают, что на процессы активации тромбоцитов существенное влияние оказывают процессы липопероксидации, поскольку активированные кислородные метаболиты являются естественными продуктами реакций превращений арахидоновой кислоты в процессе образования простагландинов. Динамизация данных реакций позволит интенсифицировать коагуляционный гемостаз через процессы активации тромбоцитов [7]. Помимо этого, некоторыми исследователями было отмечено, что при активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза увеличивается уровень содержания продуктов липопероксидации в тромбоцитах и ингибируется антиокислительная активность [2,6].

Выявлено угнетающее влияние АЦЦ на параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, так как количество тромбоцитов на фоне терапии было сходно с показателями

контроля ($p>0,05$). Уровень показателей СПАТР снизился в 2,1 раза, а фактора P_4 – в 1,6 раза. В конце стационарного этапа лечения у пациентов 2-й группы все исследуемые параметры были достоверно ниже в сравнении с пациентами 1-й группы ($p<0,001$).

Выводы

Таким образом, у больных ХОБЛ активируются процессы окисления липидов в тромбоцитах и угнетается сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Эти нарушения запускают цепочку патогенетических изменений в процессах развития заболевания, угнетают реакции антиокислительной защиты. Применение АЦЦ снижает активацию процессов липопероксидации в тромбоцитах и активизирует работу антиокислительной системы, что в конечном итоге способствует улучшению клинического течения ХОБЛ.

Сведения об авторах статьи:

Камаева Эльвира Ревовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: elechka14@mail.ru.

Мирсаева Гульчагра Ханифовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mirsaeva@inbox.ru.

Андреева Ольга Леонидовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aolrld7@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гольденберг, Ю.М. Перекисное окисление липидов и гемостаз на этапах формирования хронических неспецифических заболеваний легких и коррекция нарушений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1993. – 24 с.
2. Зарубина, И.А. Связь перекисного окисления липидов с агрегационной активностью тромбоцитов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Уфа, 1998. – 22 с.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. Российское респираторное общество. – 2016. – С. 11-12.
4. Кокосов, А.Н. Перекисное окисление липидов и гемостаз на этапах формирования хронического бронхита и бронхиальной астмы / А.Н. Кокосов, Ю.М. Гольденберг, В.П. Мищенко // Пульмонология. – 1995. – № 1. – С. 38-43.
5. Новоженков, В.Г. Антиоксиданты в лечении хронического обструктивного бронхита / В.Г. Новоженков, Т.А. Яценко // Клиническая геронтология. – 2002. – № 10. – С. 12-18.

6. Тромбоциты (состав, функции, биомедицинское значение) / А.Ш. Бышевский, С.Л. Галян, И.А. Деметьева [и др.]. – Тюмень, 1996. – 249с.
7. Соловьев, В.Г. Роль тромбоцитов, эритроцитов и сосудистой стенки при активации перекисного окисления липидов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 1997. – 44 с.
8. Фархутдинов, У.Р. Состояние процессов свободнорадикального окисления и возможности их коррекции у больных неспецифическими заболеваниями легких: дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2003. – 353 с.
9. Чучалин, А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин. – М.: НИИ пульмонологии, 2002. – 68 с.
10. Интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови при хронической обструктивной болезни легких, атеротромбозе и тромбофилии / Е.А. Шелест, Л.В. Попова, А.Е. Шуганов, И.Н. Бокарев // Клиническая медицина. – 2013. – № 2. – С. 4-7.
11. Hypercoagulability state and endothelial injury in stable chronic obstructive pulmonary disease patients / M. Aibar, K. Laborda, F. Conget, R. Cornudella // An. Sist. Sanit. Navar. – 2010. – Vol. 33, № 1. – P. 43-50.
12. Auroma, O.Y. The participation of N-acetylcysteine free radical production and antioxidation / O.Y. Auroma // Free Radic. Biol. Med. – 1991. – Vol. 70. – P. 390-403.
13. Nacystein, a novel lysine salt of N-acetylcysteine, to augment cellular antioxidant defence in vitro / A. Gillissen, M. Jaworska, M. Orth [et al.] // Respir. Med. – 2000. – Vol. 91, № 3. – P. 159-168.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2016// www.goldcopd.com.

REFERENCES

1. Gol'denberg YUM. Perekisnoe okislenie lipidov i gemostaz na etapah formirovaniya hronicheskikh nespecificheskikh zabolevanij legkih i korrekciya narushenij (Lipid peroxidation and hemostasis at the stages of the formation of chronic nonspecific lung diseases and correction of disorders): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb; 1993:24. (In Russ.)
2. Zarubina IA. Svyaz' perekisnogo okisleniya lipidov s agregatsionnoy aktivnost'yu trombocitov: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Ufa; 1998:22. (In Russ.)
3. Klinicheskie rekomendatsii. Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkih (Clinical guidelines. Russian respiratory society. Chronic Obstructive Pulmonary Disease). 2016; 11-12. (In Russ.)
4. Kokosov AN, Gol'dberg YUM, Mishchenko VP. Perekisnoe okislenie lipidov i gemostaz na etapah formirovaniya hronicheskogo bronhita i bronhial'noy astmy (Lipid peroxidation and hemostasis during the formation of chronic bronchitis and bronchial asthma). Pul'monologiya. 1995;1:38-43.(In Russ.)
5. Novozhenov VG, YAshchenko TA. Antioksidanty v lechenii hronicheskogo obstruktivnogo bronhita (Antioxidants in the treatment of chronic obstructive bronchitis). Klinicheskaya gerontologiya. 2002;10:12-18.(In Russ.)
6. Byshevskiy ASH, Galyan SL, Dement'eva IA. i dr. Trombocyt: (sostav, funktsii, biomeditsinskoe znachenie) (Platelets: (composition, function, biomedical value)). Tyumen';1996:249.(In Russ.)
7. Solov'ev VG. Rol' trombocitov, ehritrocytov i sosudistoy stenki pri aktivatsii perekisnogo okisleniya lipidov (The role of platelets, erythrocytes and the vascular wall in the activation of lipid peroxidation): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Chelyabinsk; 1997:44. (In Russ.)
8. Farhutdinov UR. Sostoyanie processov svobodno-radikal'nogo okisleniya i vozmozhnosti ih korrektsii u bol'nykh nespecificheskimi zabolevaniyami legkih (The state of free radical oxidation processes and the possibility of their correction in patients with non-specific lung diseases): dis. ... d-ra med. nauk. SPb;2003:353. (In Russ.)
9. Chuchalin AG. Klinicheskie rekomendatsii po hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih (Clinical guidelines for chronic obstructive pulmonary disease). M;2002:68. (In Russ.)
10. Shelest EA, Popova LV, Shuganov AE, Bokarev IN. Intensivnost' vnutrisosudistogo mikrosvertyvaniya krovi pri hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih, aterotromboze i trombofilii (Intensity of intravascular microcoagulation of blood in chronic obstructive pulmonary disease, atherothrombosis and thrombophilia). Klinicheskaya medicina. 2013; 2:4-7. (In Russ.)
11. Aibar M, Laborda K, Conget F, Cornudella R. Hypercoagulability state and endothelial injury in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. An Sist Sanit Navar. 2010; 33(1):43-50.
12. Auroma OY. The participation of N-acetylcysteine free radical production and antioxidation. Free Radic Biol Med. 1990; 8(6):545-65.
13. Gillissen A, Jaworska M, Orth M, Coffiner M, Maes P, App EM, Cantin AM, Schultze-Werninghaus G. Nacystein, a novel lysine salt of N-acetylcysteine, to augment cellular antioxidant defence in vitro. Respir Med. 1997; 91(3):159-68.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2016// www.goldcopd.com.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 617-089.844

© Коллектив авторов, 2018

Т.И. Биккузин¹, В.Н. Павлов¹, Y. She², H. Zhang²

ПОЛУЧЕНИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ КЕРАТОЦИТОВ РОГОВИЦЫ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Harbin Medical University, Harbin, China

Нехватка донорского материала и отторжение трансплантата являются острой проблемой существующих методов кератопластики. Современные клеточные технологии могут стать эффективным решением. В нашей работе мы рассматриваем кератоциты человеческой роговицы в качестве доступного источника индуцированных плюрипотентных стволовых клеток.

Человеческие кератоциты, выделенные из донорской роговицы, были подвергнуты эписомальному репрограммированию. В течение суток культура кератоцитов находилась под воздействием ряда факторов репрограммирования: Oct4, Sox2, Klf4, Lin28, L-Myc и p53. Вследствие чего через несколько фаз деления кератоцитов среди них были идентифицированы очаги клеток, схожие по своим характеристикам с плюрипотентными стволовыми клетками. Полученные индуцированные плюрипотентные стволовые клетки были механически изолированы, пассажированы и верифицированы с помощью иммунофлуоресцентного анализа.

Ключевые слова: офтальмология, роговица, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, клеточное репрограммирование.

T.I. Bikkuzin, V.N. Pavlov, Y. She, H. Zhang

OBTAINING HUMAN INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS FROM CORNEAL KERATOCYTES

Lack of donor material and immune rejection are an acute problem of existing methods of keratoplasty. Modern cellular technology can be an effective solution. In our work, we consider human corneal keratocytes as an accessible source of induced pluripotent stem cells.

Human keratocytes isolated from the donor cornea were subjected to episomal reprogramming. Within a day the colony of keratocytes was affected by a number of reprogramming factors: Oct4, Sox2, Klf4, Lin28, L-Myc and p53. After several phases of keratocytes division, cell foci similar in their characteristics to pluripotent stem cells were identified. The derived induced pluripotent stem cells were mechanically isolated, passaged and verified by immunofluorescence analysis.

Key words: ophthalmology, cornea, induced pluripotent stem cells, cell reprogramming.

Роговичная слепота является одной из основных причин инвалидности по зрению. Единственным общепринятым методом лечения, способным вернуть зрение в данной ситуации, является трансплантация роговицы. Тем не менее во многих развитых странах глазные банки с трудом справляются с растущим спросом на ткани для трансплантации, что частично связано с увеличением продолжительности жизни населения. Таким образом, проблема нехватки донорского материала имеет тенденцию к усугублению, что вызывает потребность поиска альтернативы консервированной донорской роговице [4,9].

Трансплантация биоинженерных тканей, полученных из стволовых клеток, является одним из приоритетных направлений развития медицины. Плюрипотентные стволовые клетки, такие как эмбриональные стволовые клетки, могут самообновляться и дифференцироваться во все типы клеток человеческого организма. Благодаря последним достижениям науки соматические клетки могут быть репрограммированы *in vitro* в индуцированные плюрипотентные стволовые (ИПС) клетки путем переноса ядер в

ооциты или через эктопическую экспрессию определенных факторов транскрипции [2,3,7-9]. При этом ранние методы получения ИПС-клеток являются малоэффективными и могут быть сопряжены с риском канцерогенности. Для решения этих проблем учеными были разработаны более безопасные методы репрограммирования. Среди них можно выделить «систему эписомальных векторов» – метод, который был применен и в нашей работе. Эписомальные векторы на короткий срок встраиваются в геном клетки, репрограммируют её до состояния плюрипотентности и затем самостоятельно выводятся из ядра клетки, что значительно снижает риск возникновения нежелательных мутаций [1,4,7,11].

Примечательным свойством ИПС-клеток является «эпигенетическая память» – способность наследовать ИПС-клетками ряд эпигенетических меток, характерных для исходных соматических клеток. Показано, что данный феномен, имеющий общий источник органогенеза, можно использовать для повышения качества генерации различных типов клеток [1,5]. Как известно, кератоциты и эн-

дотелиальные клетки человеческой роговицы образуются из иммигрирующих мезенхимальных стволовых клеток нервного гребня [4]. Вследствие своих анатомических и физиологических особенностей эндотелий роговицы становится труднодоступным для получения и культивации *in vitro*, альтернативным источником могут стать ИПС-клетки, обладающие «эпигенетической памятью» о своем роговичном происхождении [6,10].

Целью исследования явилось получение и последующая идентификация человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток из фибробластов стромы роговицы.

Материал и методы

Для получения человеческих кератоцитов нами были использованы лимбальные участки донорских роговиц, неиспользованные во время проведения кератопластических операций. В соответствии с положениями Хельсинкской декларации были получены согласия от доноров или их родственников. Проведение исследований, изложенных ниже, было одобрено этическим комитетом Харбинского медицинского университета (г. Харбин, Китай).

Выделение кератоцитов из образцов ткани и формирование субкультуры

Фибробласты были выделены из лимбального края роговицы и культивированы методом первичного эксплантата. Краткое описание: эпителиальный и эндотелиальный слои были механически удалены пинцетом, тогда как оставшиеся средняя часть роговицы, представленная стромой, была разрезана на микро эксплантаты (1-2 мм). Затем эксплантаты стромальной ткани были помещены в 24-луночные планшеты по одной штуке на лунку. После этого первичная культура стромальных фибробластов культивировалась в течение 1-2 недель в среде DMEM F12 с 10% содержанием бычьей сыворотки при 37,0 °С. После достижения необходимой конfluence-ности культуру стромальных клеток была пересажена в культуральный флакон (рис. 1).

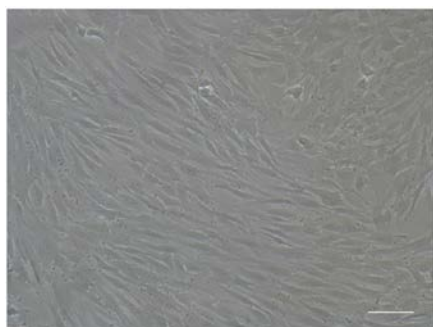


Рис. 1. Субкультура клеточной линии кератоцитов роговицы человека. 2-й пассаж. Фазово-контрастная микроскопия. Масштабная метка = 100 мкм

Выведение человеческих стромальных ИПС-клеток (ЧСИПСК) из кератоцитов человека.

С целью получения ИПС-клеток нами была использована техника эписомального репрограммирования «Epi5™ Episomali PSCR eprogramming Kit» (Invitrogen). В течение суток кератоциты инкубировались на покрытие Matrigel® Matrix (Corning) в питательной среде Opti-MEM (Biological Industries) с добавлением комбинации репрограммирующих факторов «Epi5» (Oct4, Sox2, Klf4, Lin28, L-Myc и p53) и Lipofectamine® 3000 (Invitrogen). На следующий день культуральная среда была заменена на культуральную среду для пролиферации стволовых клеток TeSR-E8 (Stemcell technologies), который менялся каждый день.

Иммуноцитохимический анализ

Из тарелок для культивирования клеток культуральную среду удаляли с последующим трехразовым промыванием физраствором (Sigma, Китай). Далее клетки инкубировались в 4% параформальдегиде (Sigma, Китай) в течение 15 минут. После промывки в течение 15 минут физраствором добавлялся 0,1% Triton X-100 (Sigma, Китай) для повышения проницаемости клеточной мембраны в исследуемых клетках. Затем их снова промывали физраствором и блокировали 5% бычьей сывороткой в течение 30 минут. После чего клетки инкубировали со следующими первичными антителами: TRA-1-60 (Millipore, США), Oct4 (Santa Cruz Biotechnology, США), Nanog (Novus, США) – при 4°C в течение ночи. На следующий день после трехкратного промывания физраствором, колонии клеток инкубировались с соответствующими конъюгированными вторичными антителами Alexa Fluor 633 donkey anti-mouse IgG и Alexa Fluor 488 goat anti-rabbit IgG (Invitrogen, США) в течение 1 часа при комнатной температуре в темном помещении. Ядра окрашивались 4'-6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI) (Invitrogen, США). Клетки микроскопировали и фотографировали с помощью флуоресцентного микроскопа Axiovert200M, Carl Zeiss (Германия).

Результаты и обсуждение

Через 3 недели эксперимента среди кератоцитов стали появляться очаги клеток, схожих по своим внешним характеристикам с эмбриональными стволовыми клетками (рис. 2). На 30-й день образовавшиеся колонии «новых» клеток были механически изолированы и пассажированы для дальнейшей культивации и верификации (рис. 3).

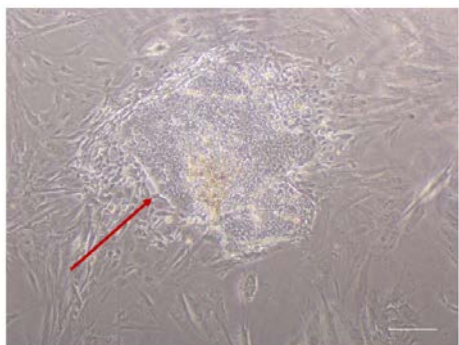


Рис. 2. Очаг ЧСИПСК среди кератицитов на 25-й день эксперимента. Фазово-контрастная микроскопия. Масштабная метка = 100 мкм

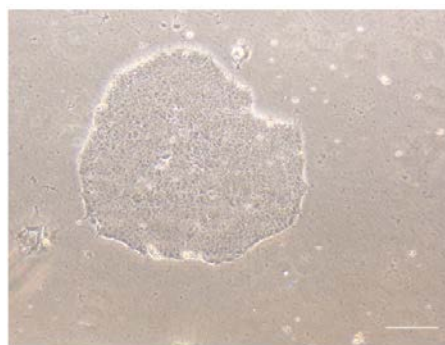


Рис. 3. Изолированная линия ЧСИПСК. 1-й пассаж. Фазово-контрастная микроскопия. Масштабная метка = 100 мкм

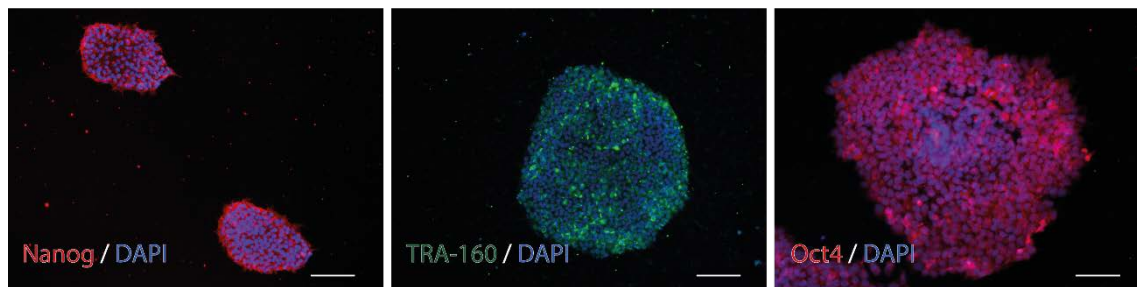


Рис. 4. Иммуноцитохимический анализ ЧСИПСК. Фазово-контрастная микроскопия. Масштабная метка = 100 мкм. DAPI (4', 6-diamidino-2-phenylindole) – контрольный маркер ядер клеток

Иммуноцитохимический анализ показал, что выведенные ЧСИПСК экспрессируют классические маркеры плюрипотентности: OCT4, TRA-1-60 и NANOG (рис. 4). Данные маркеры-белки не встречаются в соматических клетках человека. Вместе с тем эмбриональные и ИПС клетки экспрессируют данные белки в избытке, так как последние являются основными факторами поддержания их плюрипотентных свойств. Исходя из вышеизложенных результатов можно заключить, что полученные ЧСИПСК являются полноценной линией ИПС клеток.

Выводы

В нашей работе мы успешно применили метод эписомального репрограммирования для получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток из стромы человеческой роговицы.

Выведенная культура ЧСИПСК будет использована для дальнейших исследований на наличие свойств «эпигенетической памяти» и возможностей применения их в трансплантологии.

Сведения об авторах статьи:

Биккузин Тимур Ильдусович – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nbvnext00@yandex.ru.

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

She Yan – PhD, Dr. Ophthalmology hospital of First Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Address: No. 141, Yiman Street, Nangang District, Harbin 150001, China.

Zhang Hong – MBBS, PhD, Prof. Ophthalmology hospital of First Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Address: No. 141, Yiman Street, Nangang District, Harbin 150001, China.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васькова, Е.А. Феномен «эпигенетической памяти» индуцированных плюрипотентных стволовых клеток / Е.А. Васькова, А.Е. Стеклёнова, С.П. Медведев, С.М. Закиян // *Acta naturae*. – 2013. – №4. – С.15-21.
2. Меркулов, В.А. Проблемы и перспективы применения клеточной терапии в клинической практике / В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, С.М. Радаев // *Вестник НЦЭСМП*. – 2011. – №2. – С.35-38.
3. Baranek, M. Effect of small molecules on cell reprogramming / M. Baranek [et al.] // *J. Mol. Biosyst.* – 2017. – Vol. 13. – P. 277-313.
4. Hayashi, R. Generation of corneal epithelial cells from induced pluripotent stem cells derived from human dermal fibroblast and corneal limbal epithelium / R. Hayashi [et al.] // *J. PLoS One*. 2012. – Vol. 7. – P. 165-176.
5. Kim, K. Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells / K. Kim [et al.] // *Nature*. 2010. – Vol. 467. – P.285-290.
6. Lo Sardo, V. Influence of donor age on induced pluripotent stem cells / V. Lo Sardo [et al.] // *J. Nat. Biotechnol.* 2017. – Vol. 35. – P.69-74.
7. Okita, K. A more efficient method to generate integration-free human iPS cells / K. Okita [et al.] // *J. Nat Methods*. 2011. – Vol. 8, № 5. – P. 409-412.
8. Piao, Y. Efficient generation of integration-free human induced pluripotent stem cells from keratinocytes by simple transfection of episomal vectors / Y. Piao [et al.] // *J. Stem Cells Transl Med.* 2014. – Vol. 3. – P.787-791.
9. Takahashi, K. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors / K. Takahashi [et al.] // *Cell*. 2007. – Vol. 131. – P. 861-872.
10. Varga, E. Generation of human erythroblast-derived iPSC line using episomal reprogramming system / E. Varga [et al.] // *J. Stem Cell Res.* 2017. – Vol. 25. – P.30-33.

11. Wong, R.C.B. Generation of a human induced pluripotent stem cell line CERAi001-A-6 using episomal vectors / R. C. B. Wong [et al.] // J. Stem Cell Res. 2017. –Vol. 22. –P.13-15.

REFERENCES

1. Vaskova, E.A. [et al.] «Epigenetic Memory» Phenomenon in Induced Pluripotent Stem Cells. Acta Nat. 2013. Vol. 5. № 4. P. 15-21. (In Russ).
2. Merkulov V.A., Bunyatyan N.D., Radaev S.M. Problems and perspectives of cell therapy in clinical practice. Vedomosti NTsESMP. 2011. Vol. 2. P. 35-38.
3. Baranek M. [et al.] Effect of small molecules on cell reprogramming. J. Mol Biosyst. 2017. Vol. 13. P. 277-313.
4. Hayashi R. [et al.] Generation of corneal epithelial cells from induced pluripotent stem cells derived from human dermal fibroblast and corneal limbal epithelium. J. PLoS One. 2012. Vol. 7. P. 165-176.
5. Kim, K. [et al.] Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells. Nature. 2010. Vol. 467. P.285-290.
6. Lo Sardo V. [et al.] Influence of donor age on induced pluripotent stem cells. J. Nat. Biotechnol. 2017. Vol. 35. P.69-74.
7. Okita K. [et al.] A more efficient method to generate integration-free human iPS cells. J. Nat Methods. 2011. Vol. 8, № 5. P. 409-412.
8. Piao, Y. [et al.] Efficient generation of integration-free human induced pluripotent stem cells from keratinocytes by simple transfection of episomal vectors. J. Stem Cells Transl Med. 2014. Vol. 3. P.787-791.
9. Takahashi, K. [et al.] Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell. 2007. Vol. 131. P. 861-872.
10. Varga E. [et al.] Generation of human erythroblast-derived iPSC line using episomal reprogramming system. J. Stem Cell Res. 2017. Vol. 25. P.30-33.
11. Wong, R.C.B. [et al.] Generation of a human induced pluripotent stem cell line CERA i001-A-6 using episomal vectors. J. Stem Cell Res. 2017. Vol. 22. P.13-15.

УДК 615.322

© А.Р. Казеева, К.А. Пупыкина, В.В. Пупыкина, 2018

А.Р. Казеева, К.А. Пупыкина, В.В. Пупыкина
МАКРОСКОПИЧЕСКИЙ И МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗЫ
СЫРЬЯ КРОВОХЛЕБКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В статье приведены результаты изучения морфологических и анатомических признаков сырья кровохлебки лекарственной с использованием макроскопического и микроскопического анализов. Выявлены характерные внешние признаки кровохлебки лекарственной, позволяющие идентифицировать сырье: для травы это описание стеблей, листьев, цветков и соцветий, их окраска и запах; морфологическими особенностями корневищ и корней являются характер излома и окраска его наружной пробки. При изучении микроскопических особенностей сырья кровохлебки установлены диагностически значимые признаки, позволяющие установить показатели подлинности. При описании травы кровохлебки обращают внимание на извилистые клетки эпидермиса листьев с четко видимыми утолщениями, амфистоматический тип листа, устьица аномоцитного типа, наличие простых, головчатых волосков, друз оксалата кальция, вместилищ с желтым содержимым, многоугольные клетки эпидермиса цветка с простыми волосками, друзами, устьицами аномоцитного типа, характерными пыльцевыми зернами. Для корневищ кровохлебки характерны хорошо выраженная сердцевина с крупными паренхимными клетками, пробка, первичная кора, сплошное камбиальное кольцо, мощные радиальные лучи. Корни кровохлебки имеют вторичное строение с выраженной пробкой, первичной корой, центральным цилиндром и характерными для них микродиагностическими элементами.

Ключевые слова: кровохлебка лекарственная, корневища и корни, трава, морфологические и микродиагностические признаки.

A.R. Kazeeva, K.A. Pupykina, V.V. Pupykina
MACROSCOPIC AND MICROSCOPIC ANALYSIS
OF BURNET HERBAL RAW MATERIAL

The article presents the results of the study of morphological and anatomical features of burnet raw materials with the use of macroscopic and microscopic analysis. The study revealed characteristic external signs of burnet, identifying raw material: for the herb it is a description of stems, leaves, flowers and blossoms, their color and smell; the morphological features of the roots and rhizomes include the nature of bending and coloring of the outer cork. Investigation of microscopic features of burnet raw material determined diagnostically significant signs that allow to set the indicators of authenticity. Description of burnet pays attention to the sinuous epidermal cells of leaves with clearly visible bulges, amphistomatic leaf type, stomata of irregular-celled type; presence of simple, capitate trichomes, clusters of calcium oxalate, a container with yellow contents; the polygonal cells of the epidermis of the flower with simple hairs, clusters, stomata of anomocytic type, characteristic of the pollen grains. Rhizomes of burnet is characterized by a well-pronounced core with large parenchymal cells, cork, primary bark, continuous cambial ring, powerful radial rays. Roots of burnet have a secondary structure with a pronounced cork, primary bark, central cylinder and characteristic microdiagnostic elements.

Key words: burnet, rhizome and radices, herb, morphological and microdiagnostic signs.

В настоящее время особую актуальность приобретает исследование хорошо изученных лекарственных растений с целью выявления новых аспектов их использования в медицине. Фармакологическая активность лекарственных растений определяется входя-

щими в их состав биологически активными веществами, которые более родственны человеческому организму, оказывают влияние на различные биохимические процессы, происходящие в нем, и поэтому усваиваются лучше, чем их синтетические аналоги. Интерес-

ной для изучения является кровохлебка лекарственная, у которой достаточно подробно изучены подземные органы и практически не изучался химический состав и возможности использования травы.

Корневища и корни кровохлебки лекарственной издавна применяются в официальной медицине в основном как вяжущее и кровоостанавливающее средство, но кровохлебка развивает мощную надземную часть, которая тоже может использоваться как лечебное средство. Поэтому для нас представляло интерес более подробное изучение химического состава, морфолого-анатомических признаков и биологической активности травы кровохлебки. Растение это неприхотливое, растет по заливным лугам, на полянах, в зарослях кустарников, обладает очень широким фитоценотическим спектром, имеет обширный ареал распространения и большие запасы сырья как у нас в стране, так и за рубежом [2, 3].

Для новых видов лекарственного растительного сырья обязательно проводятся исследования по разработке показателей подлинности и доброкачественности. При этом кроме описания внешних признаков необходимо подробное изучение микродиагностических особенностей, которые позволят получить более достоверную информацию, необходимую для идентификации сырья и составления нормативной документации.

Целью исследования явилось изучение морфолого-анатомических признаков сырья кровохлебки лекарственной из флоры Башкортостана.

Материал и методы

Объектами исследования служили трава, корневища и корни кровохлебки лекарственной, заготовленных в различных районах Республики Башкортостан в 2013-2017 гг. После заготовки образцы сырья кровохлебки сушили воздушно-теневым методом, затем упаковывали и хранили в соответствии с требованиями нормативной документации при комнатной температуре в темном, сухом, хорошо вентилируемом помещении. Для определения подлинности сырья применяли методы макро- и микроскопического анализов, описанные в ГФ XIII издания [1]. Микроскопические исследования проводили с помощью микроскопа MINIMED 501 и микровизора μ Visor (ЛОМО), полученные изображения редактировали в Microsoft Photo Editor и интерпретировали [3].

Результаты и обсуждение

Для выявления характерных внешних признаков сырья проводили осмотр состав-

ных компонентов аналитической пробы визуально, при необходимости используя лупу ($\times 10$). Обращали внимание на структуру растительного сырья, цвет, запах и вкус водного извлечения (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид сырья кровохлебки лекарственной: а – трава, б – корневища и корни

Были выделены следующие характерные внешние признаки: у травы кровохлебки лекарственной – части листьев, соцветий, кусочков стеблей ребристых, полых, голых, зеленого цвета; окраска листьев с верхней и нижней сторон листа отличалась – верхняя сторона листовой пластинки была блестящая темно-зеленая, нижняя – тусклая сизозеленая; цветки собраны в продолговатые головчатые соцветия темно-красного цвета, на прямых цветоносах; запах своеобразный или отсутствует (рис. 1а); корневища и корни кровохлебки лекарственной представляли собой одревесневшие куски длиной до 20 см, толщиной 0,5-2,5 см; снаружи корневища и корни имели гладкую или слегка морщинистую поверхность; излом неровный; цвет снаружи темно-бурый, почти черный, а на изломе желтовато-бурый; запах отсутствует (рис. 1б).

Микродиагностические признаки определяли в соответствии с правилами выполнения микроскопического анализа лекарственного растительного сырья, описанными в Государственной фармакопее XIII издания, проводили последовательное изучение и опи-

сание составных частей морфологических групп сырья. Проявляемость характерных признаков определяли в пробах порошков сырья по внешнему виду частиц и частоте их встречаемости.

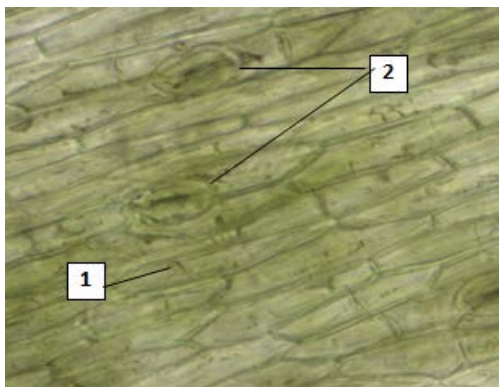


Рис. 2. Эпидерма стебля ($\times 100$): 1 – вытянутые клетки эпидермиса; 2 – устьица

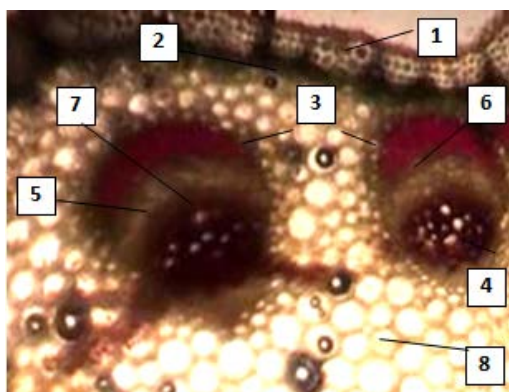


Рис. 3. Поперечный срез стебля ($\times 200$): 1 – эпидерма; 2 – колленхима; 3 – открытые проводящие пучки; 4 – ксилема; 5 – флоэма; 6 – склеренхима; 7 – камбий; 8 – паренхима

Для стебля характерными были вытянутые по длине клетки эпидермиса с прямыми стенками, устьица, окруженные 4-5 клетками (аномоцитный тип) (рис. 2). На поперечном срезе стебля отмечали наличие коры и центрального цилиндра с разрушенной сердцевинной (рис. 3). В коре наблюдали уголковую колленхиму и клетки паренхимы. В центральном цилиндре отмечали наличие открытых коллатеральных пучков, расположенных по окружности, что характерно для двудольных растений, при этом хорошо была выражена камбиальная зона.

У листьев клетки верхнего и нижнего эпидермиса отличались: с верхней стороны клетки слабоизвилистые с утолщенной клеточной стенкой (рис. 4); на нижней стороне клетки эпидермиса – с извилистой утолщенной стенкой; устьица располагались с обеих сторон листа (амфистоматический тип), но преимущественно на нижней эпидерме, они имели округлую форму и окружены 3-5 клетками (аномоцитный тип) (рис. 5).

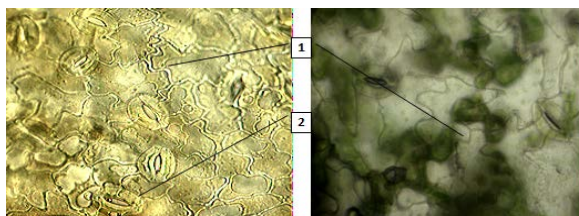


Рис. 4. Эпидермис листа ($\times 100$): 1 – клетки извилистые с утолщенной стенкой; 2 – устьица аномоцитного типа

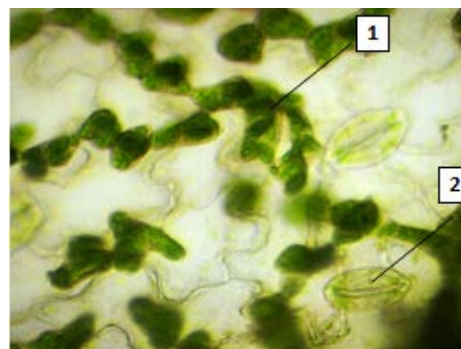


Рис. 5. Губчатый мезофилл листа ($\times 200$): 1 – клетки с хлорофиллом; 2 – устьица

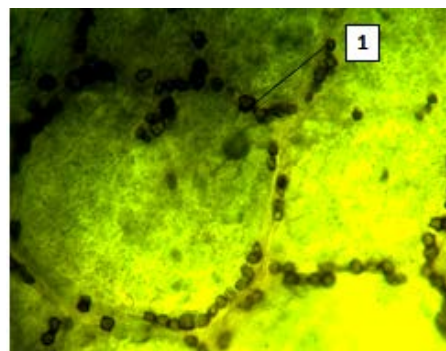


Рис. 6. Эпидермис листа ($\times 100$): 1 – друзы оксалата кальция расположены по жилкам

Друзы оксалата кальция многочисленные и в основном локализовались по жилкам листа, волоски двух типов – простые и головчатые, в основном расположены на нижней стороне листа, вместилища с желтым содержимым (рис. 6-8). В прилистниках листа на верхней стороне эпидермальные клетки слабоизвилистые, а на нижней – извилистые с крупными устьицами, окруженными 3-4 околоустьичными клетками (аномоцитный тип), имеются простые волоски.

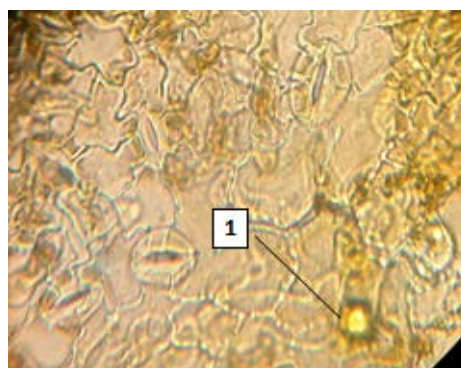


Рис. 7. Нижний эпидермис листа ($\times 100$): 1 – вместилище с желтым содержимым

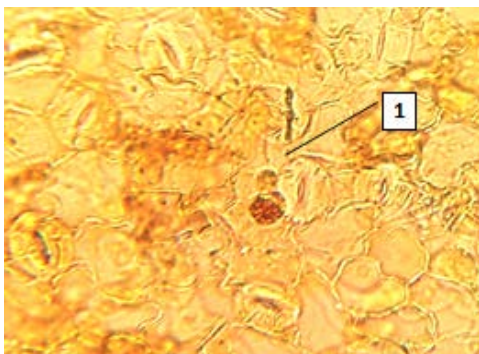


Рис. 8. Нижний эпидермис листа ($\times 100$): 1 – головчатый волосок

При изучении лепестков цветка обращали внимание, что клетки верхнего эпидермиса представлены многоугольными вытянутыми клетками, плотно прилегающими друг к другу, отмечались устьица аномоцитного типа, много простых волосков, друзы оксалата кальция, пыльцевые зерна (рис. 9, 10).

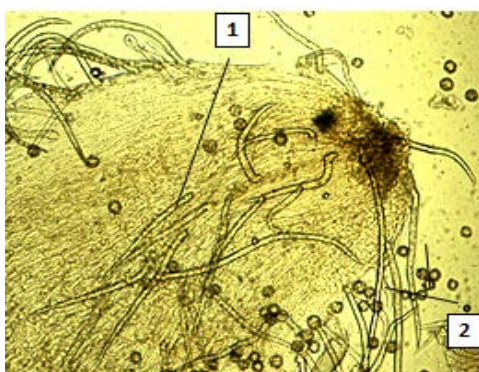


Рис. 9. Лепестки цветка ($\times 100$): 1 – простые волоски; 2 – пыльца

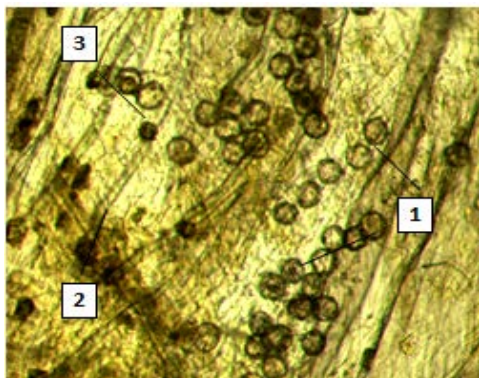


Рис. 10. Эпидермис цветка ($\times 200$):
1 – пыльцевые зерна; 2 – волоски; 3 – друзы

Обобщая полученные результаты изучения микродиагностических признаков травы кровохлебки лекарственной, можно отметить, что к диагностически значимым признакам относятся: клетки эпидермиса с утолщенной стенкой – слабоизвилистые на верхней стороне и извилистые на нижней стороне листа, клетки вытянутой формы вдоль главной жилки; амфистоматический тип листа с устьицами аномоцитного типа; простые и головчатые волоски на нижней стороне листа; многочисленные друзы оксалата кальция вдоль

жилок;местилище с желтым содержимым с нижней стороны листа; многоугольные клетки эпидермиса лепестков цветка с многочисленными простыми волосками; устьицами аномоцитного типа, друзы оксалата кальция, характерные пыльцевые зерна.

Для микроскопического анализа корневищ и корней кровохлебки лекарственной проводили соответствующую пробоподготовку, замачивая сырье в спиртоглицериновой смеси и выдерживая некоторое время для размягчения. Из образцов сырья делали тонкие срезы и проводили реакцию окрашивания на механические элементы тканей с раствором флороглюцина и концентрированной соляной кислотой.

В корневищах кровохлебки наблюдали три зоны – пробку, первичную кору и центральный цилиндр (рис. 11, 12).

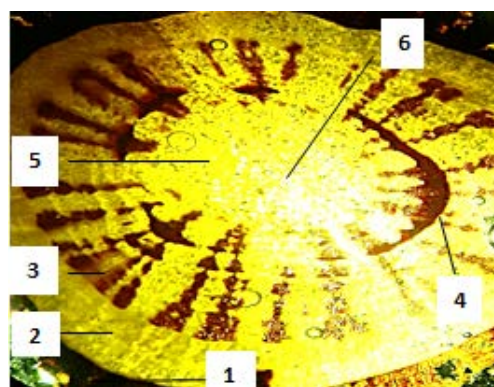


Рис. 11. Корневище ($\times 100$): 1 – перидерма; 2 – кора; 3 – сердцевинные лучи; 4 – камбиальное кольцо; 5 – центральный цилиндр; 6 – сердцевина

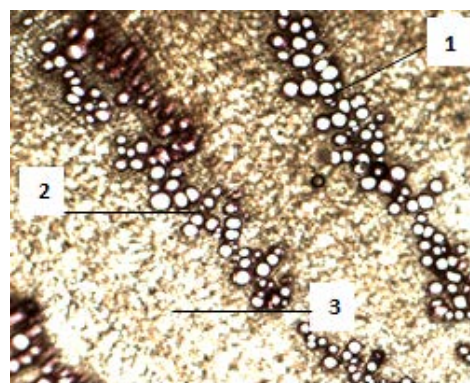


Рис. 12. Корневище ($\times 200$): 1 – радиальные лучи; 2 – ксилема; 3 – группы механических волокон

Пробка покрывает корневище снаружи и состоит из 4-5 рядов клеток; отмечалось сплошное камбиальное кольцо, состоящее из 2-5 рядов клеток; выражены мощные радиальные лучи (около 40); механические клетки в ксилеме располагались в 2-4 слоя; хорошо выражена сердцевина, состоящая из крупных паренхимных клеток. В корневище наблюдались крупные друзы оксалата кальция и крахмальные зерна (рис. 13, 14).

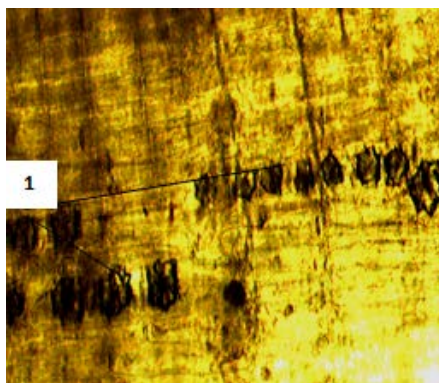


Рис. 13. Корневище ($\times 100$): 1 – друзы оксалата кальция

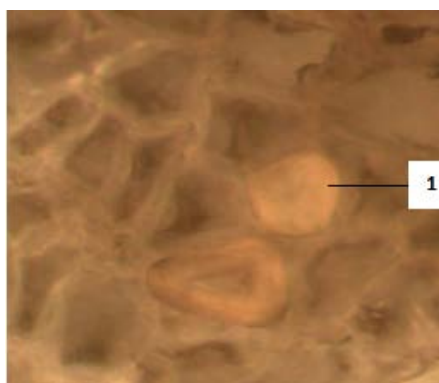


Рис. 14. Корневище ($\times 200$): 1 – крахмальные зерна

Для корня кровохлебки характерно вторичное строение. Наблюдались четко выраженные зоны первичной коры и центрального цилиндра, снаружи корня покрывает пробка. Камбий формируется в центральном осевом цилиндре; вторичная флоэма с группами ситовидных трубок (по 3–4) располагалась под перидермой в мощной лубяной паренхиме; выраженные радиальные ряды паренхимы имеют изгибы и образуют межклетники. Хорошо выражено камбиальное кольцо, которое состоит из 2–5 слоев клеток; ксилема сильно паренхиматизирована, а ее сосуды образуют небольшие группы и закладываются по годам вегетации. Формируются мощные вторичные радиальные лучи; в паренхиме корня много крахмальных зерен, а друзы появляются лишь с переходом особей в имматурное состояние. Сосуды первичной ксилемы располагались в центре корня, где встречались участки опробковевших тканей, в которых увеличивается количество друз. Возрастные изменения в корне проявлялись в виде утолщения перидермы и появления вторичных флоэмы и ксилемы (рис. 15,16).

Анализируя результаты исследования, следует отметить, что к диагностически значимым признакам корневищ и корней кровохлебки лекарственной можно отнести следующее: корневище снаружи покрыто 4–5 рядами клеток, образующих пробку, у него хорошо выраженная кора и сердцевина с крупны-

ми паренхимными клетками; камбиальное кольцо сплошное, состоящее из 2–5 рядов клеток; мощные радиальные лучи; механические клетки в ксилеме, похожие на годовичные кольца. Для корней кровохлебки характерно вторичное строение с выраженной пробкой, корой, центральным цилиндром; камбий формируется в центральном цилиндре; вторичная флоэма с группами ситовидных трубок, расположенных под перидермой в мощной лубяной паренхиме; характерны межклетники и неровное камбиальное кольцо; ксилема сильно паренхиматизирована; мощные вторичные радиальные лучи; много крахмальных зерен; сосуды первичной ксилемы располагаются в центре корня. Описанные микродиагностические признаки корневищ и корней кровохлебки лекарственной соотносятся с данными, представленными в существующей нормативной документации [5].

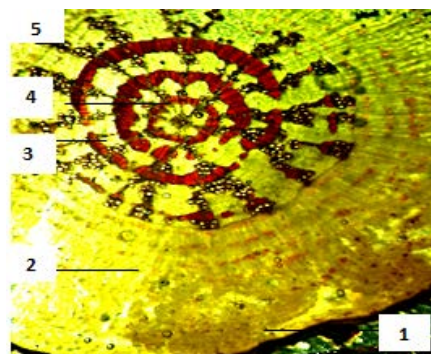


Рис. 15. Корень вторичного строения ($\times 100$): 1 – пробка; 2 – первичная кора; 3 – камбиальное кольцо; 4 – центральный цилиндр; 5 – радиальные лучи

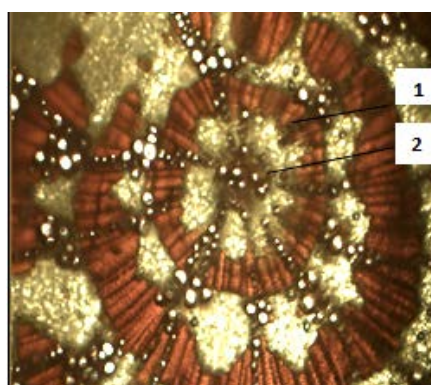


Рис. 16. Корень вторичного строения ($\times 100$): 1 – вторичная флоэма; 2 – вторичная ксилема

В соответствии с современными требованиями к оценке качества лекарственного сырья проводится не только качественная характеристика микроскопических признаков сырья, но и количественная оценка диагностически значимых признаков. Данная методика, разработанная Потаниной О.Г. и Самылиной И.А. [4], была использована нами в исследовании. При этом сырье травы, корневищ и корней кровохлебки лекарственной предвари-

тельно измельчали до состояния порошка и в готовых препаратах подсчитывали количество диагностически значимых и незначимых частиц под микроскопом. Значимыми считали основные анатомо-диагностические признаки травы,

корневищ и корней кровохлебки, указанные выше. Полученные результаты, представленные в нижеследующей таблице, важны при оценке качества сырья и сохранности в нем основных групп биологически активных веществ.

Таблица

Показатели метрологической характеристики диагностически значимых признаков травы, корневищ и корней кровохлебки								
Объект исследования	n	$X_{\text{ср}}$	S_x	P, %	t(P,f)	ε_a	$\varepsilon_{\%}$	$X_{\text{ср}} \pm \varepsilon_a$
Трава	15	36,52	1,614	95	2,15	3,47	9,50	$36,52 \pm 3,47$
Корневища и корни	15	51,85	1,716	95	2,15	3,69	7,11	$51,85 \pm 3,69$

Выводы

1. Проведены макро- и микроскопический анализы травы, корневищ и корней кровохлебки лекарственной и выявлены характерные диагностически значимые признаки, необходимые для определения подлинности и оценки качества сырья.

2. Установлены средние значения количества диагностически значимых микроскопических признаков сырья кровохлебки лекарственной, которые составили для травы $36,52 \pm 3,47\%$, а для корневищ и корней – $51,85 \pm 3,69\%$.

Сведения об авторах статьи:

Казеева Алина Рамилевна – к.фарм.н., специалист коммерческого отдела ООО «Медтехника» РБ. Адрес: 450054, г. Уфа, Рязанская, 5.

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

Пупыкина Виктория Викторовна – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XIII издания [Электронный ресурс]/ URL: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online> (дата обращения 12.04.2018 г.)
2. Кучеров, Е.В. Лекарственные растения Башкирии: их использование и охрана / Е.В. Кучеров, Д.Н. Лазарева, В.К. Десяткин – Уфа: Башкирское книжное издательство, 1989. – 272 с.
3. Самылина И.А., Аносова О.Г. Фармакогнозия: атлас, т. 1. Общая часть. Термины и техника микроскопического анализа в фармакогнозии: учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 192 с.
4. Потанина, О.Г. Оценка доброкачественности лекарственного растительного сырья с учетом диагностически значимых признаков / О.Г. Потанина, И.А.Самылина // Фармация. – 2003. – № 4. – С. 12-14.
5. ФС 42-1082-76 «Rhizomata et radices Sanguisorbae».

REFERENCES

1. Gosudarstvennaya farmakopeya XIII izdaniya: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online> (12.04.2018)
2. Kucherov E.V., Lazareva D.N., Desyatkin V.K. Lekarstvennye rasteniya Bashkirii: ih ispol'zovanie i ohrana (Medicinal plants of Bashkiria: their use and conservation). Ufa, 1989, 272 p.
3. Samylina I.A., Anosov O.G. Farmakognosiya. Atlas. Tom 1. Obshchaya chast'. Terminy i tekhnika mikroskopicheskogo analiza v farmakognozii (Pharmacognosy. Atlas. Volume 1. Common part. Terms and techniques of microscopic analysis in pharmacognosy). Moscow, 2007, 192 p.
4. Potanina O.G., Samylina I.A. Evaluation of the medicinal plant raw material quality taking into account the diagnostically significant signs. Pharmacy, 2003, No. 4, P. 12-14.
5. FS 42-1082-76 "Rhizomata et radices Sanguisorbae".

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 611.314

© Коллектив авторов, 2018

Э.Р. Гизатуллина¹, А.А. Маршинская², Э.Р. Яркеева³, И.В. Григорьев³ АНАТОМИЯ КАНАЛОВ ПОСТОЯННЫХ РЕЗЦОВ И КЛЫКОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПО ДАННЫМ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

¹ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника №5» г. Уфа

Резцы и клыки нижней челюсти имеют сложное строение. В среднем каждый третий центральный и боковой резцы имеют дополнительный канал. В 6% случаев 33-й и в 2% случаев 43-й зубы соответственно являются двухкорневыми, двухканальными, с двумя апикальными отверстиями. Выявлены цервикальные дополнительные корни, которые формируются в области шейки зуба, и апикальные, которые образуются в нижней апикальной трети корня зуба. Конусно-лучевая компьютерная томография позволяет подробно изучить особенности строения резцов и клыков нижней челюсти.

Ключевые слова: конусно-лучевая компьютерная томография, резцы и клыки нижней челюсти, дополнительные корни и каналы, эндодонтическое лечение.

E.R. Gizatullina, A.A. Marshinskaya, E.R. Yarkееva, I.V. Grigoriev ANATOMY OF THE CHANNELS OF PERMANENT INCISORS AND CANINES OF THE LOWER JAW ACCORDING TO THE CONE-RAY COMPUTED TOMOGRAPHY

Incisors and canines of the lower jaw have a complex structure. On average, every third central and lateral incisor has an additional channel. In 6% 33 and in 2% 43 teeth are two-rooted, two-channel, with two apical holes. The cervical additional roots, which are formed in the region of the tooth neck and apical, which are formed in the lower apical third of the tooth root, have been revealed. Cone-ray computed tomography allows to study in detail the features of the structure of incisors and canines of the lower jaw.

Key words: cone-ray computed tomography, incisors and canines of the lower jaw, additional roots and canals, endodontic treatment.

С точки зрения анатомического строения постоянные резцы и клыки нижней челюсти представляются наиболее простыми и стабильными. В то же время имеется широкий спектр индивидуальной изменчивости данных зубов. Указанные зубы имеют сложное внутреннее строение, что нередко становится причиной ятрогенных ошибок и осложнений во время эндодонтического лечения [7]. Эндодонтия – наиболее сложный раздел стоматологии. Это, во-первых, связано с многообразием различных вариантов канально-корневой системы зубов, во-вторых, в каналах инфицированных зубов создаются идеальные условия для развития патогенной микрофлоры [4]. Рентгенологический метод изучения строения корней каналов постоянных зубов является обязательной частью эндодонтического лечения. Долгое время в стоматологии использовали методы панорамной зонографии и интраоральной рентгенографии зубов и периапикальных тканей. Однако двухмерное изображение не дает ответы на главные вопросы, стоящие перед стоматологом: сколько корней и каналов в зубе, есть ли дополнительные

корни, каналы, верхушечные отверстия, мальформации и другие варианты строения зубов [3]. Ответы на большинство приведенных вопросов дает конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ). Данный метод позволяет получить трехмерное изображение, при котором одновременно визуализируются три реформата, в трех взаимно перпендикулярных плоскостях: аксиальной, сагитальной и коронарной. При этом технология позволяет получить объемную модель челюстей [2]. Данные об особенностях 3D-строения канально-корневой системы, полученные с помощью КЛКТ, позволили значительно расширить знания о строении зубов. Следует отметить, что в историческом контексте еще в 1917 году в работах Hess и Zurcher было показано, что прямые и конусовидные каналы встречаются редко даже в однокоренных зубах [6]. В 1984 году Vertucci [8] предложил классификацию корневых каналов (рис. 1).

Данная классификация делит все каналы на восемь возможных типов в зависимости от расположения дополнительного (или дополнительных) канала. Впоследствии

указанная классификация дополнялась различными вариантами строения канально-корневой системы постоянных зубов человека. Причиной возникновения дополнительных корней и каналов, а также различных аномалий строения резцов и клыков нижней челюсти является нарушение развития эпителиального корневого влагалища Гертвига в процессе одонтогенеза. Повлиять на одонтогенез могут различные внешние и внутренние факторы [1], что объясняет широкую вариативность в строении канально-корневой системы резцов и клыков нижней челюсти.

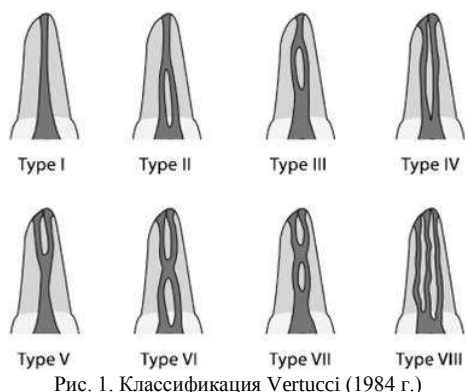


Рис. 1. Классификация Vertucci (1984 г.)

Цель исследования – изучение различных вариантов строения корневых каналов постоянных нижних резцов и клыков по данным КЛКТ.

Материал и методы

Нами проведен анализ 50 томограмм зубочелюстной системы пациентов женского и мужского пола в возрасте от 14 до 55 лет (с сохранёнными нижними центральными и боковыми резцами и клыками), выполненных на аппарате Planmeca ProMax 3D Max ProFace. Были изучены особенности канально-корневой системы с помощью программы PlanmecaRomexis®.

Результаты и обсуждение

Проведенные нами исследования выявили, что в большинстве случаев нижние центральные резцы имеют однокорневой канал: слева (31-й зуб) – у 62% обследованных лиц и справа (41-й зуб) – в 66% случаев. Такой вариант строения, как один корень, два канала и одно апикальное отверстие, встречается у 31-го зуба в 38%, у 41-го в 34% случаев соответственно. Распределение частоты встречаемости различных сочетаний числа корней, каналов, апикальных отверстий у резцов и клыков нижней челюсти приводится на рис. 2, 4 и 8. При наличии дополнительного канала в центральных нижних резцах чаще всего встречаются 2-, 3- и 6-й типы по классификации Vertucci (рис. 1).

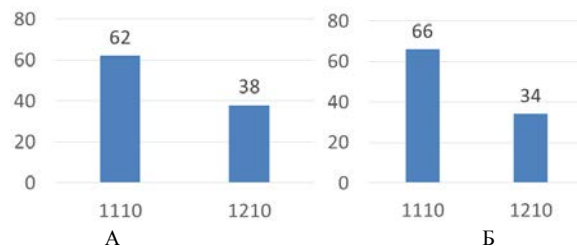


Рис. 2. Распределение частоты встречаемости добавочных каналов в центральных резцах нижней челюсти (А – 31-й зуб, Б – 41-й зуб): по оси абсцисс четырехзначный код комбинаций числа корней, каналов и отверстий: первая позиция – количество корней, вторая – количество каналов, третья – количество апикальных отверстий (дополнительный канал заканчивается самостоятельным апексом или сливается с основным верхушечным отверстием), четвертая позиция – наличие апикальных (А) или цервикальных (С) дополнительных корней. По оси ординат указана относительная частота встречаемости (в % от общего количества) указанных комбинаций

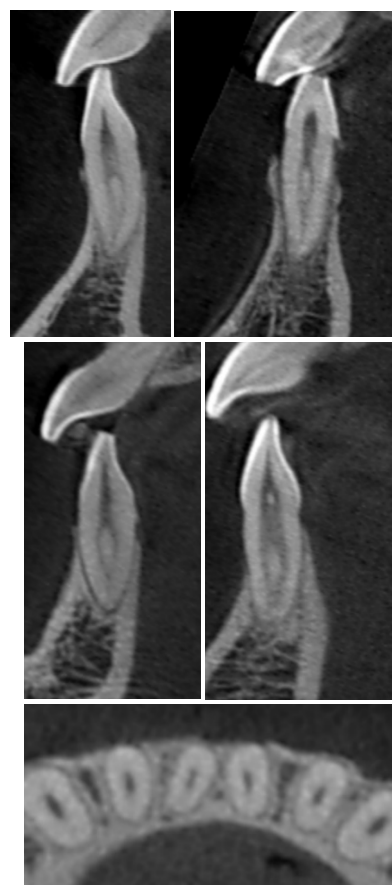


Рис. 3. Варианты строения каналов 31- и 41-го зубов (центральный резец нижней челюсти слева и справа)

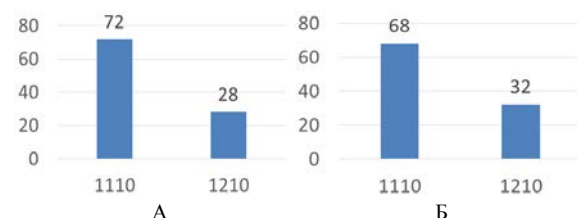


Рис. 4. Распределение частоты встречаемости добавочных корневых каналов боковых резцов нижней челюсти (А–32-й зуб, Б – 42-й зуб). Все обозначения соответствуют таковым на рис. 2

По нашим данным боковые резцы более стабильные и реже имеют дополнительные каналы (32-й зуб у 28% обследованных пациентов, 42-й зуб – у 32% пациентов). В двух-

корневых боковых резцах нижней челюсти каналы расположены вестибулолингвально (рис.5). Два канала сливаются в нижней трети корня в один канал, который открывается одним апикальным отверстием. Уровень слияния и угол расхождения каналов различаются в резцах одно и того же пациента (рис. 6,7).

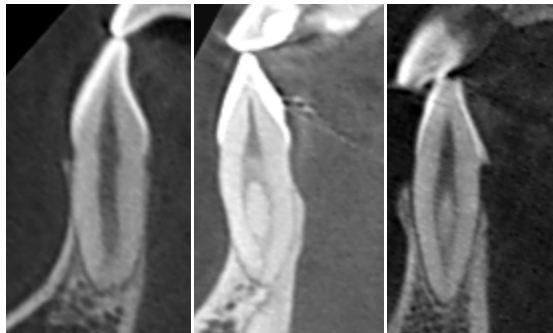


Рис. 5. Варианты строения каналов 32- и 42-го зубов (латеральный резец нижней челюсти слева и справа)



Рис. 6. Билатеральные однокорневые, двухканальные центральные и боковые резцы нижней челюсти. Аксиальный реформат КЛКТ нижней челюсти

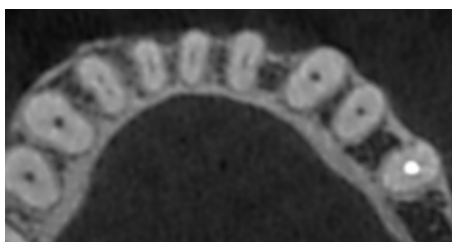


Рис. 7. Унилатеральный однокорневой двухканальный боковой резец нижней челюсти справа. Аксиальный реформат КЛКТ нижней челюсти

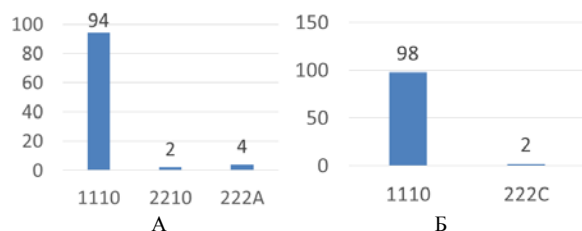


Рис. 8. Распределение частоты встречаемости добавочных корней в клыках нижней челюсти (А- 33-й зуб, Б –43-й зуб). Все обозначения соответствуют таковым на рис. 2

По нашим данным в подавляющем большинстве клыки нижней челюсти имеют такое строение: один корень, один канал, одно апикальное отверстие. Наряду с таким классическим строением канально-корневой системы нами выявлены двухкорневые и двухканальные клыки нижней челюсти. Описанные типы индивидуальной изменчивости являются унилатеральными (рис. 9).

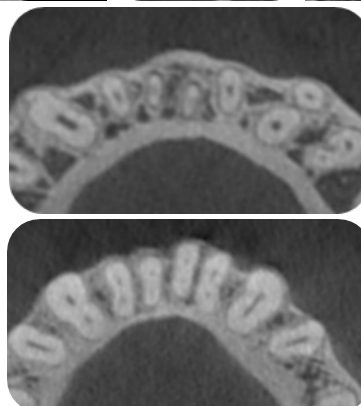
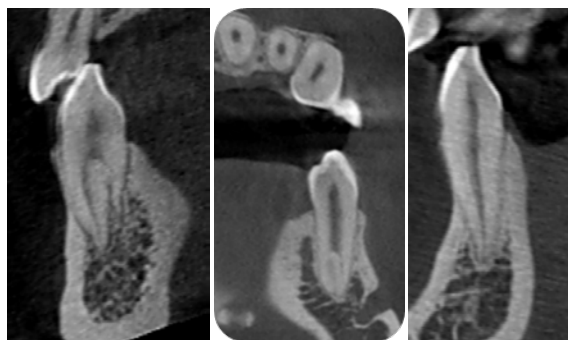


Рис. 9. Варианты строения канально-корневой системы клыков нижней челюсти

По данным Г. Берженхольца [4] каждый десятый клык нижней челюсти является двухкорневым. В наших исследованиях данный показатель не превышает 6% от общего числа обследуемых лиц. Приведенный факт подтверждается современными исследованиями в области внутренней анатомии зубов, в том числе и при описании этнических особенностей строения канально-корневой системы [5]. Выявленные нами двухкорневые клыки имели как цервикальные добавочные корни, так и апикальные. В указанных случаях тактика определения устьев каналов и дальнейшее эндодонтическое лечение требуют дифференцированного подхода.

Выводы

1. По данным КЛКТ наибольшую распространённость имеют однокорневые, одноканальные резцы и клыки нижней челюсти.
2. В среднем каждый третий центральный и латеральный резцы являются однокорневыми, двухканальными, заканчивающимися одним апикальным отверстием.
3. У 6% обследованных пациентов 33-й зуб имел дополнительный корень. Аналогичное удвоение корня 43-го зуба имело место у 2% пациентов.
4. Дополнительные каналы в резцах и клыках могут быть как билатеральными, так и унилатеральными.
5. Выявленные дополнительные корни в клыках нижней челюсти были исключительно унилатеральными.

6. КЛКТ представляет собой уникальный метод изучения вариантной анатомии корневых каналов постоянных зубов и планирования успешного эндодонтического лечения.

Сведения об авторах статьи:

Гизатуллина Эльвира Рафиковна – к.м.н., зав. отделением регенеративной стоматологии, ФГБУ ВЦГиПХ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 67/1. E-mail: elviragizatullina@yandex.ru.

Маршинская Анастасия Александровна – студентка второго курса стоматологического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450003, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Яркеева Эльза Робертовна – зав. отделением, врач-стоматолог-терапевт ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника №5». Адрес: г. Уфа, ул. Юрия Гагарина, 20

Григорьев Игорь Владимирович – врач-стоматолог-хирург ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника №5». Адрес: г. Уфа, ул. Юрия Гагарина, 20

ЛИТЕРАТУРА

1. Быков, В.Л. Гистология и эмбриональное развитие органов полости рта человека / В.Л. Быков. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 624 с.
2. Рогацкий, Д.В. Конусно-лучевая компьютерная томография. Основы визуализации / Д.В. Рогацкий. – Львов: ГалДент, 2010. – 235 с.
3. Рогацкий, Д.В. Искусство рентгенографии зубов / Д.В. Рогацкий, Н.В. Гинали. – Москва: ST Book, 2007. – 199 с.
4. Эндодонтология / ред. Г. Бердженхолц, К. Рейт, П. Хорстед-Биндслев. – Москва, 2013. – 408 с.
5. Cheung, L.H. Root morphology- a study of the mandibular second molar of ethnic Chinese / L.H. Cheung, G.S. Cheung // Ann. R. Australas Coll. Dent. Surg. – 2006. – Vol. 18. – P. 47-50.
6. Hess, W. Zur Anatomie der Wurzelkanäle des menschlichen Gebisses mit Berücksichtigung der feineren Verzweigungen am Foramen apikale / W. Hess // Schweiz Vjschr Zahnheilk. – 1917. – Bd. 27. – P. 1-52.
7. Kartal, N. Root canal morphology of mandibular incisors / N. Kartal, F.C. Yanikoglu // J. Endod. – 1992. – № 16. – P. 582-584. DOI: 10.1016/S0099-2399(06)81215-X
8. Vertucci, F.J. Root canal anatomy of the human permanent teeth / F.J. Vertucci // Oral Surg. Oral Med. Oral Patol. – 1984. – Vol. 58. – P. 589-599.

REFERENCES

1. Bykov V.L. Histology and embryonic development of human oral organs: studies. allowance. –M.: GEOTAR-Media, 2014. – 624 pp., Ill.
2. Rogackin DV. Konusno-luchevaya komp'yuternaya tomografiya. Osnovy vizualizatsii [Cone-beam computed tomography. Basics of visualization]. L'vov: Gal Dent, 2010. 235. (In Russ.)
3. Rogackin DV, Ginali NV. Iskuststvorentrgenografiizubov [Art of teeth roentgenography]. Moskva: ST Book, 2007. 199. (In Russ.)
4. Berdzenholc G, Rejt K, Horsted-Bindslev P. (red.) EHndodontologiya [Endodontology]. Moskva, 2013. 408. (In Russ.)
5. Cheung LH, Cheung GS. Root morphology- a study of the mandibular second molar of ethnic Chinese. Ann R AustralasColl Dent Surg. 2006;18:47-50.
6. Hess W. Zur Anatomie der Wurzelkanäle des menschlichen Gebisses mit Berücksichtigung der feineren Verzweigungen am Foramen apikale. Schweiz Vjschr Zahnheilk. 1917;27:1-52.
7. Kartal N., Yanikoglu F.C. Root canal morphology of mandibular incisors. J Endod. 1992;16:582-584. DOI: 10.1016/S0099-2399(06)81215-X
8. Vertucci F.J. Root canal anatomy of the human permanent teeth. Oral Surg Oral Med Oral Patol. 1984; 58:589-599.

УДК 616.62-003.7-089.879

© А.С. Панферов, С.В. Котов, 2018

А.С. Панферов¹, С.В. Котов² СЛУЧАЙ ВЫПОЛНЕНИЯ ОДНОМОМЕНТНОЙ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ МИНИ-ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ ПАЦИЕНТКЕ С ДВУСТОРОННИМ НЕФРОЛИТИАЗОМ

¹Медицинский центр «Медассист», ООО «Медассист-К», г. Курск

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Цель работы – продемонстрировать целесообразность выполнения одновременной билатеральной мини-перкутанной нефролитотрипсии пациентке с двусторонним нефролитиазом при среднем размере конкрементов, описать хирургическую технику.

У женщины 54 лет диагностировано наличие конкрементов средних размеров в обеих почках. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости без контраста показала наличие в правой почке одного конкремента с максимальным диаметром 25 мм плотностью 1440 HU, в левой – двух конкрементов, расположенных в области верхней и средней чашечек максимальным диаметром 22 и 17 мм и плотностью 2580 и 1440 HU соответственно. Пациентке выполнена одновременная билатеральная мини-перкутанная нефролитотрипсия.

Общее время операции – 90 минут. Интраоперационных осложнений не зарегистрировано. Постоперационный период протекал без особенностей. Уровень креатинина в раннем послеоперационном периоде (через сутки) был стабильным и составил 86 мкмоль/л. Пациентка выписана через 48 часов после операции. Мочеточниковые стенты были удалены через семь дней после процедуры. Проведенная через 2 недели МСКТ органов брюшной полости без контраста продемонстрировала отсутствие конкрементов и нормальную функцию обеих почек.

Одновременная билатеральная мини-перкутанная нефролитотрипсия является безопасной процедурой и может быть предложена как метод хирургического лечения двустороннего нефролитиаза у пациентов с конкрементами средних размеров. Данные манипуляции могут проводить высококвалифицированные урологи эндоскопического профиля в специализированных клиниках.

Ключевые слова: клинический случай, двусторонний нефролитиаз, мини-перкутанная нефролитотрипсия.

CASE REPORT OF SIMULTANEOUS BILATERAL MINIPERCUTANEOUS NEPHROLITHOTRIPSY IN PATIENT WITH BILATERAL NEPHROLITHIASIS

The work aimed to establish the feasibility of performing simultaneous bilateral minipercutaneous nephrolithotripsy in a female patient with bilateral nephrolithiasis having medium sized concrements, and to describe the surgical technique.

Materials and methods: a 54-year-old woman was diagnosed with the presence of medium sized stones in both kidneys. MSCT of the abdominal cavity without contrast showed the presence in the right kidney of one stone with a maximum diameter of 25mm, density 1440 HU, in the left - two stones located in the pelvis and upper calyx with a maximum diameter of 22 and 17mm, and a density of 2580 and 1440 HU, respectively. The patient underwent simultaneous bilateral minipercutaneous nephrolithotripsy.

Results: the total operation time was 90 minutes. Intraoperative complications were not reported. The postoperative period was uneventful. The level of creatinine in the early postoperative period (after 1 day) was stable and amounted to 86 $\mu\text{Mol} / \text{l}$. The patient was discharged in 48 hours after surgery. Ureteral stents were removed in seven days after the procedure. The MSCT of abdominal organs performed after 2 weeks without contrast demonstrated the absence of stone and normal functioning of both kidneys.

Conclusions: Simultaneous bilateral mini-percutaneous nephrolitholapaxy is a safe procedure and can be offered as a method of surgical treatment of bilateral nephrolithiasis in patients with medium sized stones. These manipulations can be performed by highly qualified endoscopic urologists in specialized clinics.

Key words: clinical case, bilateral nephrolithiasis, mini-percutaneous nephrolithotripsy.

Согласно рекомендациям Американской и Европейской ассоциаций урологов перкутанная нефролитотрипсия считается хирургическим методом первой линии для конкрементов размером более 2 см, локализующихся в почке [3,4]. Значительный прогресс, достигнутый в хирургических методах и оборудовании, в том числе появление метода мини-перкутанной нефролитотрипсии (МПНЛТ), позволил улучшить показатели эффективности операции, сократив время операции и количество осложнений до минимума, а также расширил возможности лечения сложных и экстренно госпитализированных пациентов с двусторонним нефролитиазом [1,2,5].

Согласно статистическим данным пациенты с двусторонним нефролитиазом все чаще становятся пациентами урологических отделений и составляют 15% всех пациентов с мочекаменной болезнью, нуждающихся в хирургическом лечении [1,2]. Традиционно пациенты с двусторонним нефролитиазом всегда становятся клиническим вызовом для лечащего врача, и хирургическое лечение таких пациентов проводилось поэтапно с целью снижения частоты осложнений.

Одновременная билатеральная МПНЛТ выполняется в нескольких крупных зарубежных медицинских центрах и характеризуется как хорошо переносимая, безопасная и эффективная процедура. Однако она по-прежнему представляет собой сложную задачу для урологов эндоскопического профиля. Клинические исследования по данной проблеме в Российской Федерации отсутствуют, а зарубежные исследования основаны на небольших группах – от 4 до 25 пациентов [5,6,8]. Наиболее важным является тот факт, что на сегодняшний день в Российской Федерации отсутствует описание метода одновременной билатеральной МПНЛТ.

Целью данного исследования является сообщение с пошаговым описанием хирургической техники о первом опыте одновременной билатеральной МПНЛТ, выполненной пациентке с двусторонним нефролитиазом.

Материал и методы

Пациентка 54 лет (ASA II, ИМТ 34) в марте 2018 года поступила в отделение эндouroлогии ЗАО Медицинский центр «Авиценна» г. Новосибирска с диагнозом мочекаменная болезнь, конкременты обеих почек. Заболевание носило рецидивный характер. Впервые отхождение конкрементов у пациентки произошло в 2010 г., в анамнезе проведены пять сеансов дистанционной литотрипсии в 2014 и 2015 гг. и лазерная контактная уретеролитотрипсия в феврале 2017 г. В ходе планового рентгенологического и ультразвукового исследований брюшной полости и забрюшинного пространства в январе 2018 г. было обнаружено наличие конкрементов в обеих почках средних размеров. Мультиспиральная компьютерная томография с трехмерным моделированием без контраста показала наличие в правой почке одного конкремента максимальным диаметром 25 мм, плотностью 1440HU, в левой двух конкрементов, расположенных в области верхней и средней чашечек диаметрами 22 и 17 мм и плотностью 2580 и 1440 HU соответственно (рис. 1).

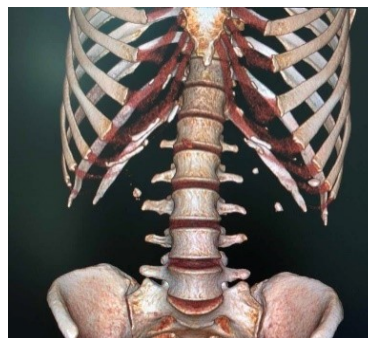


Рис. 1. МСКТ брюшной полости с трехмерной реконструкцией у пациентки в дооперационном периоде

Пациентка изъявила желание в проведении одномоментной операции по удалению конкрементов. Учитывая общее количество камней и неразветвленный характер локализации конкрементов, а также с целью сокращения общего времени хирургического лечения и анестезии, операцию решено произвести одномоментно. Пациентка была проинформирована о возможных осложнениях и дала письменное согласие.

Техника операции

В день операции пациентке проведена внутривенная антибиотико-профилактика цефалоспорином третьего поколения. Операция проводилась под общей эндотрахеальной низкочеточной ингаляционной анестезией севораном с внутривенным введением пропофола для индукции. В качестве миорелаксанта использовался препарат цисатракурия бесилата.

Во время операции пациентка была размещена на операционном столе DornierRelax+ в классическом положении лежа на спине согласно модификации классического положения, описанного Valdivia в 1987 г. [7], для обеспечения одновременных ретроградного и антеградного эндоскопических доступов к почке с небольшим уклоном всего тела со стороны операции под углом 15-20° (рис. 2). Следует отметить, что сопутствующая патология (алиментарное ожирение) не осложнила укладку пациентки и не спровоцировала осложнения послеоперационного периода.



Рис. 2. Положение пациентки на операционном столе

Перед началом оперативного вмешательства на теле пациентки были отмечены условные ориентиры для выполнения доступа к почке (рис. 3).

Первым этапом была выполнена цистоскопия: в мочевого пузырь введен ригидный цистоскоп, по мочеточнику до лоханки правой почки введен гидрофильный проводник для установки ретроградного окклюзионного баллонного уретрального катетера № 5Ch. Баллон обтурационного катетера был раздут на уровне лоханочно-мочеточникового соединения для облегчения чрескожного доступа и предотвращения миграции фрагментов кон-

кремента в мочеточник при миниперкутанной нефролитотрипсии.

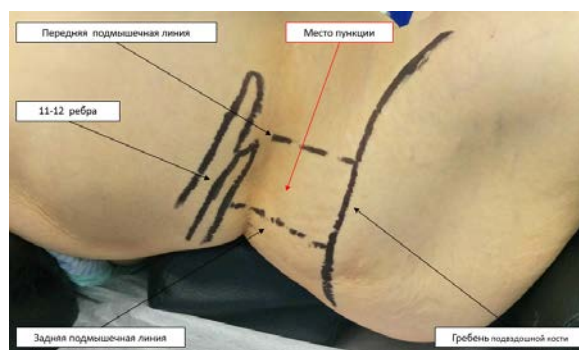


Рис. 3. Анатомические ориентиры при пункции правой почки

По средней подмышечной линии справа под УЗ – (BK MedicalFlexFocus) и рентгеноконтролем (С-дуга GE Fluorostar 7900 compact) выполнена пункция нижней чашечки правой почки, по игле проведена металлическая J-струна – проводник и заведена в нижнюю чашечку правой почки. Кожа в месте входа проводника была рассечена до 5 мм. Выполнено одномоментное бужирование металлическим одношаговым бужом (KarlStorz16Ch) (рис. 3), по нему проведена амплац-трубка (KarlStorz 15/16 Ch) длиной 18 см и в нее введен нефроскоп (MIP M KarlStorz) (рис. 4).



Рис. 4. Буж установлен в нижней чашечке правой почки

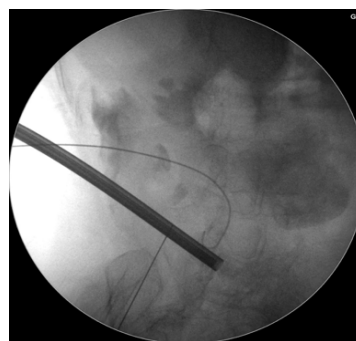


Рис. 5. Амплац-трубка и нефроскоп введены в полостную систему правой почки для выполнения литотрипсии

После визуализации конкремента в чашечке выполнена контактная литотрипсия гольмиевым лазером (Dornier Medilas H 20), фрагменты конкремента удалены путем жидкостной литоэвакуации. При контрольном осмотре резидуальных фрагментов не выяв-

лено. Отсутствие конкрементов также было подтверждено рентгеноскопически.

Аналогичные манипуляции были выполнены с контрлатеральной стороны после изменения положения пациентки на операционном столе. По завершении обеих процедур антеградно были установлены двусторонние мочеточниковые JJ-стенты. В мочевой пузырь установлен катетер Фоли18Ch, который был удален через сутки.

Результаты

Общее время операции составило 90 минут. У пациентки не наблюдалось ни интраоперационных, ни послеоперационных осложнений. Уровень креатинина в раннем послеоперационном периоде (спустя сутки) был стабильным и составил 86 мкмоль/л. Пациентка была выписана через 48 часов после операции. Мочеточниковые стенты были удалены через 7 дней после операции. Выполненная МСКТ ОБП через 2 недели без контраста показала отсутствие конкрементов и признаков послеоперационных осложнений (рис. 6). Химический анализ конкрементов показал сочетание дигидрата оксалата кальция и фосфата кальция.

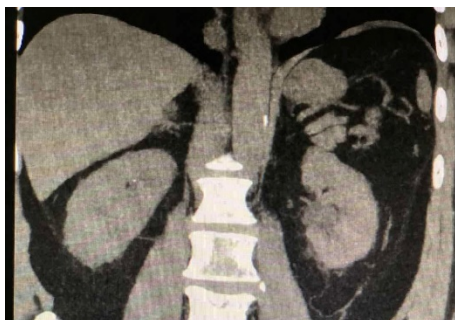


Рис. 6. МСКТ ОБП пациентки в раннем послеоперационном периоде. Мочеточниковые стенты удалены

Обсуждение

Одномоментное хирургическое лечение двустороннего нефролитиаза методом миниперкутанной нефролитотрипсии представляется сложным для урологов эндоскопического профиля. Основной риск связан с возможным травматическим повреждением обеих почек, возникновением послеоперационных осложнений и острым повреждением почек. Однако необходимо отметить, что описанный в предыдущих исследованиях риск осложнений объясняется значительным диаметром нефроскопов первого поколения (26-30 Ch.) [2].

Недавние исследования продемонстрировали, что при грамотном отборе пациентов и прецизионной хирургической технике одномоментные двусторонние эндоурологические манипуляции являются эффективными и безопасными, острая почечная недостаточность

проявляется гораздо реже [2,5,6]. Williams с соавт. при обсуждении одномоментной билатеральной чрескожной нефролитотрипсии сообщили о более высоких показателях эффективности операции, более низких показателях осложнений, в том числе требующих гемотрансфузии, а также о более коротких сроках госпитализации [5]. Таким образом, возникновение острого повреждения почек вследствие хирургического лечения обеих почек в течение одной операции хотя теоретически и возможно, но является очень редким осложнением, что говорит в пользу одномоментного выполнения МПНЛТ.

Продолжительность операции и анестезиологического пособия является одним из самых важных прогностических критериев послеоперационных легочных осложнений. Данная патология в значительной степени способствует увеличению срока послеоперационного пребывания в стационаре, а также приводит к дополнительным экономическим затратам [10], а продолжительное эндоурологическое вмешательство может привести к гипотермии пациента, несмотря на использование теплых одеял и теплого ирригационного раствора. Гипотермия увеличивает продолжительность реабилитации пациента после операции [9]. Исходя из вышеуказанных данных, мы рекомендуем выполнять одномоментную билатеральную МПНЛТ пациентам со средним размером конкрементов.

Выполнение одновременной билатеральной МПНЛТ не требует значительной перестановки в операционной и не влияет на работу урологического отделения и на план операций, а одномоментный билатеральный доступ сокращает общее время операции и, следовательно, время пребывания пациента в операционной. МПНЛТ, выполненная в положении больного лежа на спине, позволило существенно сократить время хирургического вмешательства, что является одним из основных преимуществ этой позиции, а некоторыми авторами данная методика ECIRS (Endoscopic Combined Intra Renal Surgery) была предложена в качестве нового стандарта лечения [8].

В эпоху реформирования и оптимизации системы здравоохранения России одной из основных целей является сокращение расходов и улучшение обслуживания, что полностью укладывается в концепцию одномоментных билатеральных МПНЛТ. Сокращение расходов на лечение одного пациента является экономически важной составляющей при условии учета затрат на пребывание пациента в стационаре, времени предоперационной ди-

агностики, включая лабораторные и инструментальные методы, затрат на анестезиологические препараты и послеоперационную реабилитацию пациентов.

Заключение

Одновременная билатеральная МПНЛТ является сложной хирургической манипуляцией, потенциальные риски которой вследствие вовлечения в процесс обеих почек не перевешивают ее преимущества. Несомненно, данная операция может быть предложена только пациентам с соответствующими показаниями, а проведение данной манипуляции

возможно только в специализированных центрах, где опытные хирурги имеют все современные эндоурологические инструменты. Одновременная билатеральная МПНЛТ является реально выполнимым и безопасным методом лечения, гарантирует сопоставимую эффективность и безопасность как и при поэтапном лечении. Данное оперативное вмешательство может быть предложено пациентам с двусторонним нефролитиазом при конкрементах средних размерах. Положение пациента на спине облегчает выполнение данной сложной многоэтапной процедуры.

Сведения об авторах статьи:

Панферов Александр Сергеевич – руководитель центра урологии медицинского центра «Медассист», ООО «Медассист-К». Адрес: г. Курск, ул. Димитрова, 16E-mail: panferov-uro@yandex.ru.

Котов Сергей Владиславович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии и андрологии ФГБОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель Университетской клиники урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1 E-mail: urokotov@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малхасян, В.А. Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с почечной коликой в урологических стационарах/В.А. Малхасян, В.Ю. Иванов [и др.]// Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 4. – С. 18-25.
2. Меринов, Д.С. Минимально-инвазивная перкутанная нефролитотрипсия: деликатный и эффективный инструмент в лечении крупных камней почек/ Д.С. Меринов, Д.А. Павлов [и др.]// Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – № 3. – С. 95-98.
3. Preminger GMChapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations/ Preminger GM, Assimos DG, Lingeman J.E. [et al.]// J Urol. – 2005;173:1991-2000.
4. Turk C, Knoll T, Petrik A, [et al.] EAU Guidelines on Urolithiasis. – 2014
5. Williams SK, Hoenig DM. Synchronous bilateral percutaneous nephrolithotomy. J endourol. – 2009; 23: 1707-12.
6. Proietti S., Sortino G., Giannantonio A. [et al.]. Single-session supine bilateral percutaneous nephrolithotomy. Urology. – 2015; 85:304-9.
7. Ibarluzea G, Scoffone CM, Cracco CM [et al.]. Supine Valdivia and modified lithotomy position for simultaneous antero grade and retrograde endourological access. BJU Int. – 2007 Jul;100:233-236.
8. Kwee M.M1, Ho Y.H., Rozen W.M. The prone position during surgery and its complications: a systematic review and evidence-based guidelines. Int Surg. –2015;100:292-303.
9. Mirza S1, Panesar S, AuYong KJ [et al.]. The effects of irrigation fluid on core temperature in endoscopic urological surgery. J Perioper Pract. – 2007;17:494-7, 499-503.
10. Bagrodia A, Raman JD, Bensalah K, [et al.]: Synchronous bilateral percutaneous nephrostolithotomy: analysis of clinical outcomes, cost and surgeon reimbursement. J Urol. – 2009;181:149-153.

REFERENCES

1. Malkhasyan VA., Ivanov V.Yu. [et al.] Analysis of specialized medical care to patients with renal colic in Moscow urological hospitals. Experimental and clinical urology. 2016; (4); 18-25. (In Russ).
2. Merinov D.S., Pavlov D.A. [et al.] Minimally invasive percutaneous nephrolithotripsy: delicate and effective tool in the treatment of large kidney stones. Experimental and clinical urology. 2013; (4); 95-98. (In Russ).
3. Preminger GMChapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations/ Preminger GM, Assimos DG, Lingeman J.E. [et al.]// J Urol. 2005;173:1991-2000. (in English).
4. Turk C, Knoll T, Petrik A, [et al.] EAU Guidelines on Urolithiasis. – 2014
5. Williams SK, Hoenig DM. Synchronous bilateral percutaneous nephrolithotomy. J endourol. 2009; 23: 1707-12. (in English).
6. Proietti S., Sortino G., Giannantonio A., [et al.]. Single-session supine bilateral percutaneous nephrolithotomy. Urology. 2015; 85:304-9. (in English).
7. Ibarluzea G, Scoffone CM, Cracco CM [et al.]. Supine Valdivia and modified lithotomy position for simultaneous antero grade and retrograde endourological access. BJU Int. 2007 Jul;100:233-236. (in English).
8. KweeMM1, Ho YH, Rozen WM. The prone position during surgery and its complications: a systematic review and evidence-based guidelines. Int Surg. 2015;100:292-303. (in English).
9. Mirza S1, Panesar S, AuYong KJ [et al.]. The effects of irrigation fluid on core temperature in endoscopic urological surgery. J PerioperPract. –2007;17:494-7, 499-503.
10. Bagrodia A., Raman JD, Bensalah K., [et al.]: Synchronous bilateral percutaneous nephrostolithotomy: analysis of clinical outcomes, cost and surgeon reimbursement. J Urol. – 2009;181:149-153. (in English).

О.А. Князева¹, С.И. Уразаева¹, И.Г. Конкина², Ю.И. Муринов²
**ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОНАТОВ 3D-МЕТАЛЛОВ НА АКТИВНОСТЬ
 АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ
 IN VIVO ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИММУНОДЕФИЦИТЕ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ОСП ФГБНУ «Уфимский институт химии» УФИЦ РАН, г. Уфа

Проведен сравнительный анализ показателей оксидантной системы в гомогенате печени трех групп лабораторных мышей. Первая – интактные, вторая – с иммунодефицитом, индуцированным путем внутрибрюшинного введения цитостатика циклофосфамида, третья – с иммунодефицитом на фоне введения глюконатов 3d-металлов (3dMeGl). Во второй группе наблюдалась значительная (в 4,2 раза) активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белка (ОМБ). Активность антиоксидантных ферментов снижалась следующим образом: глутатионпероксидазы (ГПО) – в 10,4 раза, супероксиддисмутазы (СОД) – в 3,5 раза, каталазы (КТ) и глутатионтрансферазы (ГТ) – в 1,7 раза.

При сочетании иммунодефицита с введением 3dMeGl (где Me – Mn, Fe, Co, Cu или Zn) интенсивность ПОЛ снижалась на 36–91%, а активность антиоксидантных ферментов имела тенденцию к повышению в различной степени в зависимости от применяемого соединения. После терапии ZnGl было зарегистрировано увеличение активности всех оцениваемых антиоксидантных ферментов; CuGl – КТ, ГТ, ГПО; CoGl – ГТ и ГПО; MnGl и FeGl – ГПО. Причем при использовании CuGl и ZnGl показатели активности ферментов КТ и ГТ достоверно превышали аналогичные величины у интактных животных. Полученные результаты свидетельствуют о корригирующем действии глюконатов 3d-металлов, наиболее выраженном при использовании ZnGl и CuGl, на изменение оксидантно-антиоксидантного гомеостаза при индуцированном иммунодефиците.

Ключевые слова: глюконаты 3d-металлов, иммунодефицит, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белка, антиоксидантные ферменты.

О.А. Knyazeva, S.I. Urazaeva, I.G. Konkina, Yu.I. Murinov
**INFLUENCE OF GLUCONATES OF 3D METALS
 ON THE ACTIVITY OF ENZYMES AND OXIDATIVE PROCESSES
 IN VIVO AGAINST EXPERIMENTAL IMMUNODEFICIENT**

A comparative analysis of the oxidant system parameters in the liver homogenate of laboratory mice was carried out: the first group is intact, the second one with immunodeficiency induced by intraperitoneal administration of cytostatic cyclophosphamide, the third one is characterized by having immunodeficiency after adding gluconates of 3d-metals (3dMeGl). In the second group, there was a significant (4.2 times) activation of lipid peroxidation (LPO) and protein oxidative modification (POM). Therefore, the decrease in the activity of antioxidant enzymes was: glutathione peroxidase (GPX) by 10.4 times, superoxide dismutase (SOD) – 3.5 times, catalase (CT) and glutathione transferase (GT) – 1.7 times, respectively.

The combination of immunodeficiency and 3dMeGl (where Me – Mn, Fe, Co, Cu or Zn) has led to the decreased intensity of LPO by 36–91%. Also, the activity of antioxidant enzymes increased depending on the compound used. After treatment with ZnGl an increased activity was recorded in all evaluated antioxidant enzymes; CuGl – CT, GT, GPX; CoGl – GT and GPX; MnGl and FeGl – GPX. Moreover, when using CuGl and ZnGl, the values for CT and GT enzymes were significantly higher than in the intact animals. The obtained results showed the corrective action of 3d-metal gluconates, that is the most active while using ZnGl and CuGl, on the change of oxidant-antioxidant homeostasis during induced immunodeficiency.

Key words: gluconates of 3d-metals, immunodeficiency, lipid peroxidation, oxidative protein modification, antioxidant enzymes.

Изучение биохимических основ иммунодефицитных состояний, а также возможностей их коррекции является одной из актуальных проблем биомедицины. В связи с этим большой интерес представляет исследование веществ, которые обладают иммунокорригирующими свойствами. Особое место среди иммунокорректоров занимают соединения 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu и Zn) [11,21], дисбаланс которых отмечается при различных иммунодефицитных состояниях [2,5]. Известно, что эффективность их действия может возрастать при введении в организм в виде координационных соединений [3]. Внутримолекулярное взаимодействие между ионом металла и входящими во внутреннюю координационную сферу лигандами, связанное с перераспределением электронной плотности в молекулах компонентов, приводит к модуляции их свойств, что часто сопровождается синергическим дей-

ствием составляющих комплекса. Среди лигандов, способных снизить токсичность ионов металлов, вызывает интерес D-глюконовая кислота (Gl), которая обладает детоксицирующими свойствами и используется в фармацевтической и пищевой промышленности [17]. Ранее нами были проведены синтез и исследование физико-химических свойств глюконатов ряда 3d-элементов [14] и была показана их иммунокорригирующая способность [8]. Представляет интерес в оценке их действия на уровни показателей оксидантной и антиоксидантной систем организма при иммунодефицитных состояниях, которые, как правило, сопровождаются нарушением окислительно-восстановительного гомеостаза [10].

Целью настоящей работы явилось исследование влияния глюконатов 3d-металлов на уровни перекисного окисления липидов и окислительной модификации белка, а также

активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза) в печени мышей с индуцированным иммунодефицитом.

Материал и методы

Работа проводилась на 84 половозрелых (трехмесячных) лабораторных мышах – самцах массой 25-28 г. Животные были разделены на 3 группы, они содержались на стандартном пищевом рационе и неограниченно потребляли воду местных источников. В 1-ю группу (n=12) входили интактные животные, во 2-ю (n=12) – животные с моделированным иммунодефицитом без лечения. Третья группа состояла из 5-ти подгрупп мышей (по числу исследуемых глюконатов 3d-металлов (3dMeGl), в каждой из них по 12 животных), которым на фоне экспериментального иммунодефицита в течение 2-х недель ежедневно перорально в дозе 0,2 мл вводились водные растворы 3dMeGl в концентрации 10^{-2} моль/л. Мыши 1-й и 2-й групп получали дистиллированную воду в том же объеме.

3dMeGl были синтезированы по методике, описанной И.Г. Конкиной [14], физико-химические свойства их были изучены методами инфракрасной и электронной спектроскопий, термического разложения, молярной электропроводности, измерения эффективных магнитных моментов [12].

Иммунодефицит индуцировали путем однократного внутрибрюшинного введения циклофосфида (50 мг/кг) («Бакстер АГ», Швейцария).

По окончании эксперимента животных под эфирным рауш-наркозом декапитировали в соответствии с этическими нормами рекомендациями положения Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным, что полностью соответствует аналогичным положениям в России (приказ МЗ РФ от 19 июня 2003 г. №267).

Ткань печени гомогенизировали при температуре 4°C, гомогенат центрифугировали при 500 G для осаждения неразрушенных клеток и фрагментов тканей. В супернатанте определяли показатели антиоксидантной системы по активности ее ключевых ферментов: СОД по методике, представленной С. Чевари с авт. [15], КТ – по М.А. Королук [9], ГПО и ГТ – по С.Н. Власовой [1].

Интенсивность процессов ПОЛ была охарактеризована по содержанию ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) по методике, описанной А.И. Уразаевой [13]. Для этого гомогенат печени разводили 0,04 МNa-

фосфатным буферным раствором до 1% содержания белка, затем добавляли 28% ТХУ (2:1) и центрифугировали 10 мин при 1500 g; 2 мл депротеината смешивали с 1 мл ТБК и инкубировали 15 мин на водяной бане. Экстинкцию измеряли при 532 нм в кювете (l=1см) по сравнению с контрольной пробой. Расчет проводили по формуле:

$C = (E \times 10^6 \times V) / 1,56 \times 10^5 \times V$, где E – оптическая плотность; V – объем водной фазы (мл), 10^6 – коэффициент пересчета в мкмоль; $1,56 \times 10^5$ – коэффициент молярной экстинкции ($л \times моль^{-1} \times см^{-1}$); V – исходный объем образца (мл).

Определение уровня спонтанной и металлиндуцируемой (Fe^{2+} -зависимой) ОМБ проводили по методу Е.Е. Дубининой [4], оценивая спонтанное (КБ сп) и индуцированное (КБ инд) карбонилирование белка по уровню 2,4-динитрофенилгидразонов, образующихся в результате взаимодействия продуктов свободнорадикального окисления белков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ). Для этого после осаждения белков ТХУ в опытную пробу добавляли 0,1 мл 0,1М раствора 2,4-ДНФГ, в контрольную – 0,1мл 2М раствора HCl. Через час инкубации смесь центрифугировали при 1500 g в течение 10 мин, затем промывали этанолом, смешанным с этилацетатом (1:1) и 2,4-ДНФГ. Очищенный осадок растворяли в 2,5 мл 8М раствора мочевины. Экстинкцию полученных растворов измеряли при 270 и 370 нм. Расчет проводили исходя из коэффициента молярной экстинкции динитрофенилгидразонов.

Статистическую обработку результатов проводили непараметрическими методами с применением программ «MicrosoftExcel» и «Statistica 10.0». Статистически значимыми принимали показатели при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Представленные в таблические свидетельства о том, что в печени иммуносупрессированных мышей наряду со значительной активацией процессов ПОЛ (увеличение уровня ТБК-АП в 4,2 раза) и окислительной модификации белков (увеличение КБсп в 1,4 и КБинд – в 1,1 раза) происходило подавление активности антиоксидантных ферментов. Особенно глубокое снижение активности наблюдалось у ГПО – в 10,4 и СОД – в 3,5 раза. Активность КТ и ГТ снижалась примерно в 1,7 раза. Такие результаты могут свидетельствовать о том, что данный способ моделирования иммунодефицита сопровождается нарастанием выработки активных форм кислорода (АФК), так как повреждение антиоксидантных ферментов образующимися свободными радика-

лами является основной причиной снижения их активности. Накопление АФК инициирует также процессы ПОЛ и ОМБ.

При сочетании индуцированного иммунодефицита с введением соединений 3d MeGl интенсивность процессов ПОЛ снижалась на 36-91% по сравнению с результатами во 2-й группе ($p < 0,05$). Уровень ОМБ в печени экспериментальных животных 3-й группы не имел статистически значимых отличий от показателей ОМБ во 2-й группе.

Активность исследуемых антиоксидантных ферментов изменялась различным образом в зависимости от применяемого 3d-металла. Влияние микроэлементов на СОД, за исключением ZnGl, оказалось негативным.

Очевидно, что наличие элементов, обладающих способностью к редокс-взаимодействию, инактивирует реактивные центры в молекулах СОД, имеющих в своем составе металлы переменной валентности Mn, Fe, Cu, которые способны инициировать новые АФК. Такой результат может быть связан также с дополнительной координацией иона металла в координационном центре СОД глюконатионами, образующимися при диссоциации экспериментальных комплексов Mn, Fe, Co, менее устойчивых в соответствии с рядом Ирвинга-Вильямса по сравнению с CuGl и ZnGl. Для CuGl активность СОД не снижалась, а после терапии ZnGl повышалась на 36% по отношению к уровню во 2-й группе ($p < 0,05$).

Таблица 1

Влияние 3dMeGl на показатели ПОЛ, ОМБ (КБсп, КБинд) и антиоксидантных ферментов (СОД, КТ, ГПО, ГТ) в гомогенате печени иммунодефицитных мышей

Группы и (подгруппы) мышей	Стат. показатель	ТБК-АП, мкмоль/г ткани	КБсп, Ед/г белка	КБинд, Ед/г белка	СОД, Ед/мг белка	КТ, мкмоль/с/мг белка	ГПО, мкмоль/ мин/мг белка	ГТ, мкмоль/ мин/г белка
1-я группа. Контроль интактные (n=12)	Me [Q ₁ -Q ₃]	11 [9,9-12,4]	162 [146-174]	744 [671-799]	26,3 [24,8-28,7]	15,9 [14,1-17,4]	25,9 [22,8-28,3]	7,7 [6,6-8,6]
2-я группа. Контроль ИД без леч. (n=12)	Me [Q ₁ -Q ₃] p-знач.	46 [43-50] $p_{1-2}=0,00003$	227 [195-232] $p_{1-2}=0,00003$	821 [741-882] $p_{1-2}=0,033$	7,5 [6,5-8,2] $p_{1-2}=0,00003$	9,1 [7,9-9,9] $p_{1-2}=0,00003$	2,5 [2-2,8] $p_{1-2}=0,00003$	4,6 [3,9-5,1] $p_{1-2}=0,00003$
3-я группа (1) ИД+MnGl (n=12)	Me [Q ₁ -Q ₃] p-знач.	41 [37,3-42,4] $p=0,00003$	215 [1930-232]	805 [726-865]	2,5 [2,0-2,8] $p=0,00003$	10,4 [9,0-11,4] $p=0,038$	6,8 [5,7-7,5] $p=0,00003$	4,6 [4,2-5,3]
3-я группа (2) ИД+FeGl (n=12)	Me [Q ₁ -Q ₃] p-знач.	42 [39-46] $p=0,00003$	226 [203-245]	825 [742-886]	4,9 [4,2-5,6] $p=0,00008$	8,5 [7,4-9,4]	18,6 [16,5-20,2] $p=0,00003$	1,5 [1,3-1,9] $p=0,00003$
3-я группа (3) ИД+CoGl (n=12)	Me [Q ₁ -Q ₃] p-знач.	42 [37-44] $p=0,00003$	220 [202-243]	819 [738-809]	3,9 [3,2-4,4] $p=0,00003$	10,3 [9,0-11,3] $p=0,038$	10,8 [9,4-11,8] $p=0,00003$	9,0 [7,8-9,8] $p=0,00003$
3-я группа (4) ИД+CuGl (n=12)	Me [Q ₁ -Q ₃] p-знач.	38 [36-40] $p=0,00003$	217 [195-235]	810 [730-871]	7,4 [6,4-8,08]	19,0 [16,8-20,7] $p=0,00003$	18,1 [16,05-19,7] $p=0,00003$	9,7 [8,5-10,5] $p=0,00003$
3-я группа (5) ИД+ZnGl (n=12)	Me [Q ₁ -Q ₃] p-знач.	36 [33-39] $p_{2-7}=0,00003$	212 [190-229]	805 [726-865]	11,7 [10,4-12,7] $p_{2-7}=0,00003$	17,9 [15,8-19,5] $p_{2-7}=0,00003$	15,4 [13,7-16,8] $p_{2-7}=0,00003$	9,9 [8,5-10,9] $p_{2-7}=0,00003$

Примечание. 3dMeGl – глюконаты 3d-металлов; ПОЛ – перекисное окисление липидов; ТБК-АП – ТБК-активные продукты в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК); ОМБ – окислительная модификация белка; КБсп – карбонилирование белка спонтанное; КБинд – карбонилирование белка индуцированное; СОД – супероксиддисмутаза; КТ – каталаза; ГПО – глутатионпероксидаза; ГТ – глутатионтрансфераза; ИД – индуцированный иммунодефицит; $p_{1-2} < 0,05$ – статистически значимые отличия по сравнению с группой «интактные»; $p < 0,05$ – статистически значимые отличия по сравнению с группой «ИД без лечения».

Из литературных данных известно, что комплексы меди с координационным центром, имеющим квадратно-пирамидальную или плоскоквадратную конфигурацию, имеющие вакантные места для дополнительной координации, способны проявлять подобную СОД-активность [20], однако атом меди в CuGl находится в октаэдрическом окружении и, возможно, что это является одной из причин невыраженного влияния CuGl на активность СОД [12]. Кажущееся противоречие между одновременным снижением активности СОД и уменьшением содержания ТБК-АП, вероятно может быть объяснено наблюдающимся ростом активности ГПО (см. таблицу).

ГПО относится к группе ферментов, содержащих селен, которые способны катализировать не только процесс разложения пероксида водорода, но и восстановление гидропероксидов липидов, что и придает ему первоочередное значение в антиоксидантной защите организма [7,16]. Восстановление активности ГТ, наблюдающееся в данном эксперименте под воздействием 3d MeGl (за исключением FeGl), очевидно, также способствует снижению ПОЛ, поскольку ГТ катализирует конъюгацию восстановленного глутатиона через сульфгидрильную группу, создавая электрофильные центры, участвующие в детоксикации перекисей липидов. Способность

цинка связываться с тиольными группами является важным механизмом, который способствует антиоксидантному действию. Стабилизация сульфгидрильных групп может происходить при непосредственном связывании иона металла с данными группами и сайтом белка, в результате которого образуется трехкомпонентный комплекс и создаются препятствия для аминокислотных радикалов или конформационного изменения белка [6, 19]. В представленном эксперименте также отмечено позитивное влияние на активность ГТ соединения цинка, при использовании которого показатели активности фермента превышают результаты, полученные не только для 2-й группы, но и для интактных животных (1-я группа). Понижение активности ГТ при использовании FeGI в данном случае, возможно,

обусловлено инициацией под влиянием ионов железа известной реакции Фентона, являющейся дополнительным источником АФК [18], что, вероятно, оказывает влияние и на снижение активности СОД и КТ при использовании глюконата железа.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что соединения 3d-металлов с глюконовой кислотой оказывают корректирующее действие, наиболее выраженное при использовании глюконата цинка и меди, на сдвиги оксидантно-антиоксидантного гомеостаза в печени экспериментальных животных (уровень ТБК-АП, активность антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы, каталазы и глутатионтрансферазы), вызванные моделированием вторичного иммунодефицита.

Сведения об авторах статьи:

Князева Ольга Александровна – д.б.н., профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: olga_knyazeva@list.ru.

Уразаева Сабина Ильясовна – ассистент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: urazaeva2010@yandex.ru.

Конкина Ирина Григорьевна – к.х.н., с.н.с. ОСП ФГБНУ «Уфимский институт химии» УФИЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 69. E-mail: irkonk@anrb.ru.

Муринов Юрий Ильич – д.х.н., профессор, зав. Лабораторией ОСП ФГБНУ «Уфимский институт химии» УФИЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 69. Тел./факс: 8(347)235-54-00. E-mail: murinov@anrb.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власова, С.Н. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С.Н. Власова, Е.И. Шабунина, И.А. Переслегина // Лабораторное дело. – 1990. – № 8. – С. 19-22.
2. Влияние рекомбинантной марганец-супероксиддисмутазы (rMnSOD) на гематологический статус мышей, облученных прото-нами / Ф.С. Амбеси-Импимбато [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2014. – Т. 59, № 6. – С. 5-11.
3. Григорьева, А.С. Оптимизация фармакотерапевтической активности биометаллов при комплексообразовании с НПВС/А.С. Григорьева // Микроэлементы в медицине. – 2001. – № 1. – С. 17-22.
4. Дубинина, Е.Е. Окислительная модификация белков крови человека. Метод выделения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24-26.
5. Иммунологические и иммуногенетические маркеры хронической обструктивной болезни легких в условиях естественного дефицита цинка/Л.М. Карзакова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 6. – С. 513-518.
6. Иммуномодулирующее действие глюконата цинка / О.А. Князева [и др.] // Научный взгляд в будущее. – 2017. – Т. 6, № 5. – С. 24-26.
7. Исследование физико-химических свойств фермента глутатионпероксидазы типа I и его комплексов с полиэлектролитами как перспективных агентов для лечения заболеваний центральной нервной системы / И.С. Панина [и др.] // Вестник Московского университета сер. 2. Химия. – 2014. – Т. 55, № 3. – С. 153-157.
8. Князева, О.А. Роль соединений глюконовой кислоты с 3d-металлами в коррекции индуцированного иммунодефицита у мышей / О.А. Князева, С.А. Усачев, С.И. Уразаева // Здоровье и долголетие в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 88-93.
9. Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-17.
10. Костюшов, В.В. Изучение активности ферментов антиоксидантной системы крови при ВИЧ-инфекции / В.В. Костюшов, И.И. Бокал, С.А. Петров // Биомедицинская химия. – 2010. – Т. 56, № 5. – С. 596-601.
11. Кудрин, А.В. Микроэлементы в иммунологии и онкологии / А.В. Кудрин, О.А. Громова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 544с.
12. Синтез и свойства глюконатов марганца(II) и меди(II) / Физические методы исследования / И.Г. Конкина [и др.] // Журнал неорганической химии. – 2003. – Т. 48, № 6. – С. 979-983.
13. Уразаева, А.И. Влияние эфирных масел на метаболические изменения в эритроцитах у мышей с привитой миеломой / А.И. Уразаева, О.А. Князева, Э.Ф. Аглетдинов // Фармация. – 2014. – № 1. – С. 42-44.
14. Физико-химические свойства и фармакологическая активность глюконатов Mn (II), Fe (II), Co (II), Cu (II) и Zn (II) / И.Г. Конкина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, № 1. – С. 18-21.
15. Чевари, С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. – 1981. – № 11. – С. 678-680.
16. Correlation of Oxidative Stress with Serum Trace Element Levels and Antioxidant Enzyme Status in Beta Thalassemia Major Patients: A Review of the Literature / Q. Shazia [et al.] // Anemia. – 2012. – 7 p. 270923. DOI:10.1155/2012/270923.
17. Gluconic Acid: Properties, Applications and Microbial Production / S. Ramachandran [et al.] // Food Technol. Biotechnol. – 2006. – Vol. 44, № 2. – P. 185-195.
18. Goldstein, S. The Fenton Reagents / S. Goldstein, D. Meyerstein, G. Czapski // Free Radical Biology and Medicine. – 1993. – Vol. 15, № 4. – P. 435-445. DOI:10.1016/0891-5849(93)90043-T.
19. Oteiza, P.I. Zinc and the modulation of redox homeostasis / P.I. Oteiza // Free Radic Biol Med. – 2012. – Vol. 53, № 9. – P. 1748-1759. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.568.
20. Patel, M.N. Square pyramidal copper(II) complexes with fourth generation fluoroquinolone and neutral bidentate ligand: structure, antibacterial, SOD mimic and DNA-interaction studies / M.N. Patel, P.A. Parmar, D.S. Gandhi // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2010. – Vol. 18, № 3. – P. 1227-1235. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.12.037.

21. Pocusa, M. The Central Role of Biometals Maintains Oxidative Balance in the Context of Metabolic and Neurodegenerative Disorders / M. Pocusa, A.K. Tranchikova // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017. – P. 18. Article ID 8210734. <https://doi.org/10.1155/2017/8210734>.

REFERENCES

1. Vlasova SN, SHabunina EI, Pereslegina IA. Aktivnost' glutationzavisimyh fermentov ehritrocytov pri hronicheskikh zabolevaniyakh pecheni u detej. *Laboratornoe delo.* 1990;8:19–22. (In Russ.)
2. Ambesi-Impimbato F.S. i dr. Vliyanie rekombinantnoj marganec-superoksiddismutazy (rMnSOD) na gematologicheskij status myshej, obluchennyh protonami. *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'.* 2014;59(6):5-11. (In Russ.)
3. Grigor'eva AS. Optimizatsiya farmakoterapevticheskoy aktivnosti biometallov pri kompleksobrazovanii s NPVS. *Mikroehlementy v medicine.* 2001;1:17-22. (In Russ.)
4. Dubinina EE, Burmistrov SO. Okislitel'naya modifikatsiya belkov krovi cheloveka. Metod vydeleniya. *Voprosy medicinskoj himii.* 1995;41(1):24-26. (In Russ.)
5. Karzakova LM i dr. Immunologicheskie i immunogeneticheskie markery hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih v usloviyakh estestvennogo deficita cinka. *Medicinskaya Immunologiya.* 2008;10(6):513-518. (In Russ.)
6. Knyazeva OA i dr. Immunomoduliruyushchee dejstvie glyukonata cinka. *Nauchnyj vzglyad v budushchee.* 2017;6(5):24-26. (In Russ.)
7. Panina IS i dr. Issledovanie fiziko-himicheskikh svoystv fermenta glutationperoksidazy tipa I i ego kompleksov s poliektrolitami kak perspektivnyh agentov dlya lecheniya zabolevanij central'noj nervnoj sistemy. *Vestnik Moskovskogo universiteta ser. 2. Himiya.* 2014;55(3):153-157. (In Russ.)
8. Knyazeva OA, Usachev SA, Urazaeva SI. Rol' soedinenij glyukonovoy kisloty s 3d-metallami v korrekcii inducirovannogo immunodeficita u myshej. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2016;18(4):88-93. (In Russ.)
9. Korolyuk MA, Ivanova LI, Majorova IG. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *Laboratornoe delo.* 1988;1:16-17. (In Russ.)
10. Kostyushov VV, Bokal II, Petrov SA. Izuchenie aktivnosti fermentov antioksidantnoj sistemy krovi pri VICH-infekcii. *Biomedicinskaya himiya.* 2010;56(5):596-601. (In Russ.)
11. Kudrin AV, Gromova OA. Mikroehlementy v immunologii i onkologii M.: GEHOTAR-Media, 2007; 544. (In Russ.)
12. Konkina IG i dr. Sintez i svoystva glyukonotov marganca(II) i medi(II). *Fizicheskie metody issledovaniya. Zhurnal neorganicheskoy himii.* 2003;48(6):979-983. (In Russ.)
13. Urazaeva AI, Knyazeva OA, Agletdinov EHF. Vliyanie ehfirnyh masel na metabolicheskie izmeneniya v ehritrocyтах u myshej s privitoj mielomoy. *Farmatsiya.* 2014;1:42-44. (In Russ.)
14. Konkina IG i dr. Fiziko-himicheskie svoystva i farmakologicheskaya aktivnost' glyukonotov Mn (II), Fe (II), Co (II), Cu (II) i Zn (II). *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal.* 2002;36(1):18-21. (In Russ.)
15. CHEvari S, CHaba I, Sekej J. Rol' superoksiddismutazy v okislitel'nyh processah kletki i metod opredeleniya ee v biologicheskikh materialah. *Laboratornoe delo.* 1981;11:678–680. (In Russ.)
16. Shazia Q et al. Correlation of Oxidative Stress with Serum Trace Element Levels and Antioxidant Enzyme Status in Beta Thalassemia Major Patients: A Review of the Literature. *Anemia.* 2012;7. 270923. DOI:10.1155/2012/270923.
17. Ramachandran S et al. Gluconic Acid: Properties, Applications and Microbial Production. *Food Technol. Biotechnol.* 2006;44(2):185-195.
18. Goldstein S, Meyerstein D, Czapski G. The Fenton Reagents. *Free Radical Biol. Med.* 1993;15(4):435–445. DOI:10.1016/0891-5849(93)90043-T.
19. Oteiza PI. Zinc and the modulation of redox homeostasis. *Free Radic Biol Med.* 2012;53(9):1748–1759. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.568.
20. Patel MN, Parmar PA, Gandhi DS. Square pyramidal copper(II) complexes with for the generation fluoroquinolone and neutral bidentate ligand: structure, antibacterial, SOD mimic and DNA-interaction studies/ *Bioorg. Med. Chem.* 2010;18(3):1227-1235. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.12.037.
21. Pocusa M, Tranchikova AK. The Central Role of Biometals Maintains Oxidative Balance in the Context of Metabolic and Neurodegenerative Disorders. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;18. Article ID 8210734. <https://doi.org/10.1155/2017/8210734>.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.33-002.36

© Коллектив авторов, 2018

А.А. Гумеров¹, Р.Р. Баязитов², А.Е. Неудачин², Г.Г. Латыпова¹, Д.С. Новоженина²

ПЕРФОРАЦИЯ ЖЕЛУДКА У НОВОРОЖДЕННЫХ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», г. Уфа

Перфорация желудочно-кишечного тракта является наиболее частой причиной абдоминальной катастрофы у новорожденных. Этиология неонатальной перфорации кишечной трубки обычно связана с некротическим энтероколитом (НЭК). Другой причиной пневмоперитонеума у недоношенных и доношенных новорожденных является перфорация желудка (ПЖ). В анализе научной литературы отечественных и зарубежных авторов представлены сведения, которые подтверждают и закрепляют результаты большого количества научных работ и демонстрируют изменения, которые произошли в последние годы и затронули разнообразные стороны ПЖ, касающиеся ее эпидемиологии, профилактики, лечения и прогнозирования исходов. В настоящей статье мы стремились представить современные знания о перфорации желудка у новорожденных, познакомить читателей с современными хирургическими технологиями и поднять вопросы лечения этого заболевания, которые до сих пор не находили ответов.

Ключевые слова: перфорация желудка, спонтанная перфорация, новорожденные, недоношенные, дети.

A.A. Gumerov, R.R. Bayazitov, A.E. Neudachin, G.G. Latypova, D.S. Novozhenina

NEONATAL GASTRIC PERFORATIONS

Perforation of the gastrointestinal tract is the most frequent reason for abdominal troubles in newborn. Etiology of neonatal perforation of the intestinal tube is usually associated with the necrotic enterocolitis (NEC). However, the other reason for pneumoperitoneum in premature and mature newborns is gastric perforation (GP). Domestic and foreign scientific literature was analyzed. The study presents modern data which confirm the results from many research papers and demonstrate the changes that occurred recently and affected various aspects of the GP concerning its epidemiology, prevention, treatment and outcome prediction. In the present study we strived to present new knowledge of gastric perforation, introduce readers to novel surgical techniques and raise issues of treatment of the disease that remained unclear till now.

Key words: gastric perforation, spontaneous perforation, newborns, premature infants, children.

Перфорация желудочно-кишечного тракта, характерная высокой смертностью у новорожденных, является серьезной хирургической проблемой[98]. Несмотря на то, что большинство перфораций возникают в тонком и толстом кишечнике, поражение желудка также является причиной жизнеугрожающего состояния у новорожденных [10,14,27,38]. Распространенность перфорации желудка (ПЖ) оценивать затруднительно, так как не все случаи регистрируются медицинской статистикой. По данным литературы ПЖ составляет от 1:2900 до 1:5000 живорождённых и 7-10% всех желудочно-кишечных перфораций у новорожденных [25,63,77,100]. Впервые спонтанная перфорация желудка у новорожденного описана в 1825 году Siebold [78]. С 1986 по 2018 годы в медицинской литературе описано 438 случаев ПЖ (табл. 1). В 69 англоязычных источниках в электронных базах MEDLINE и SCOPUS представлено 328 случаев ПЖ. Русскоязычные авторы в 14 источниках литературы сообщают о 110 случаях ПЖ.

Цель данного сообщения – проанализировать имеющуюся литературу, охарактеризовать современное представление о ПЖ, описать факторы риска, диагностику, методы и результаты лечения, определить прогностические аспекты.

Материал и методы

Систематический обзор литературы проводился в соответствии с международными рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [112] и включал электронные базы данных MEDLINE и SCOPUS и русскоязычные источники литературы. Для включения большего количества пациентов были проанализированы полнотекстовые статьи, ссылки на источники литературы, тезисы, отчеты о единичных случаях ПЖ, сообщения о новорожденных с перфорацией желудка. Несмотря на увеличение распространенности, ПЖ остается относительно редким заболеванием, в основном сообщается о небольших сериях заболевания. Некоторые аспекты ПЖ от этиологии до оптимального лечения все еще неясны.

Таблица 1

Литературный обзор (упоминание всех случаев ПЖ у новорожденных)

Автор	Год	Количество случаев наблюдения	Спонтанная перфорация желудка	Недоношенность	Летальность
Баиров Г.А. [2]	1986	14	-	3	-
Zamir [123]	1987	3	3	-	-
Эргашев Н.И. [17]	1987	1	1	0	0
Тап [106]	1989	5	2	5	3
Маврин Г.Н. [6]	1990	1	0	0	0
Кореоку [68]	1991	5	5	-	-
St-vil [105]	1992	6	6	-	-
Bruce [30]	1993	10	9	7	6
Chung [33]	1994	12	10	4	7
Young [122]	1996	3	3	1	1
Pelizzo [90]	1998	11	6	7	3
Durham [38]	1999	1	1	1	0
Leone [77]	2000	7	2	3	4
Jawad [60]	2002	5	1	5	0
Скобелев В.А. [14]	2002	2	2	2	0
Русак П.С. [12]	2002	1	1	1	0
Hwang [53]	2003	9	9	3	4
Kara [63]	2004	13	12	4	-
Полуконова Е.В. [11]	2004	12	7	7	5
Rhim [95]	2005	12	-	6	1
Rijhwano [96]	2005	1	0	-	1
Hall [47]	2005	1	0	1	0
Abadir [18]	2005	4	3	2	1
Im [57]	2005	1	1	0	0
Байчоров М.М. [3]	2005	8	-	3	3
Kawase [64]	2006	2	0	2	2
Gluer [44]	2006	2	0	1	0
Woo [116]	2006	1	1	1	0
Duran [36]	2007	5	1	3	3
Ebenezer [39]	2007	1	0	0	0
Korhonen [69]	2007	1	0	0	0
Подкаменев В.В. [10]	2007	14	11	6	8
Миняев О.С. [7]	2007	1	1	0	0
Lin [78]	2008	15	15	6	7
Esposito [41]	2008	1	0	1	0
Asabe [24]	2009	4	0	-	3
Anatol [21]	2009	2	0	0	0
Khan [66]	2010	1	1	0	0
Kshirsagar [70]	2011	3	3	1	2
Lee [75]	2011	1	0	1	0
Kella [65]	2011	14	6	2	3
Gasparella [42]	2011	1	0	1	-
Rathod [93]	2011	6	0	-	2
Terui [109]	2012	11	6	3	4
Arpit [23]	2012	2	0	0	1
Joshi [55]	2012	1	0	1	1
Khan [67]	2012	1	0	1	0
Kim [24]	2013	9	4	4	3
Ghribi [43]	2013	7	1	5	6
Jactel [59]	2013	6	5	6	3
Jiang [61]	2013	1	0	1	0
Bos [29]	2013	2	0	2	0
Mathur [81]	2013	1	0	1	0
Okechukwu [89]	2013	4	3	-	3
Erdogan [40]	2013	1	1	1	0
Ksia [71]	2013	1	0	-	1
Lawther [73]	2013	1	1	1	0
Byun [31]	2013	9	7	3	2
Аверин В.И. [1]	2013	10	10	8	3
Шумихин В.С. [16]	2013	1	1	1	1
Uettwiller [113]	2014	1	0	1	0
Mahgoub [79]	2014	1	0	1	1
Gupta [46]	2014	1	1	-	0
Саввина В.А. [13]	2014	13	13	7	6
Lee [74]	2015	5	2	5	0
Aydin [25]	2015	1	1	1	1
Yang [121]	2015	13	0	6	4
Abdullahi [19]	2015	2	1	0	-
He [49]	2015	1	1	0	0
Mai [80]	2015	1	0	1	0

продолжение таблицы 1

Автор	Год	Количество случаев наблюдения	Спонтанная перфорация желудка	Недоношенность	Летальность
Горбатюк О.М. [4]	2015	4	4	-	-
Hassan [48]	2016	1	0	1	0
Antabak [22]	2016	1	0	0	0
Morsi [84]	2016	1	-	-	-
Каповаева С.А. [5]	2016	28	3	15	3
Piplani [91]	2017	1	0	-	-
Reyna-Sepulveda [94]	2017	1	1	1	0
Babayigit [27]	2017	8	3	8	-
Tang [107]	2017	1	0	0	0
Sato [100]	2017	42	-	32	4
Kwon [72]	2017	12	6	8	4
Chiara Iacusso [55]	2018	8	2	3	0
Всего...		438	200	221	120

Дефиниции

Перфорация желудка – это патологическое состояние, при котором нарушается целостность стенки органа с высвобождением содержимого желудка (воздух, пища) в брюшную полость.

ПЖ может развиваться двумя различными способами: идиопатическим и неидиопатическим. В большинстве случаев ПЖ имеет неидиопатическую форму при которой выявляются одна или более причин ее развития [99]. Идиопатическая, или спонтанная, форма менее изучена. Эта форма возникает в ситуациях, когда механическое, фармакологическое или ишемическое происхождения не могут быть идентифицированы [46,57,60,77,100]. Ряд авторов описывают ятрогенную форму ПЖ (перфорация питательным зондом, эндоскопическими вмешательствами, реанимационными мероприятиями и т.д.) [32,39,86]. Кроме того, описаны казуистические случаи ПЖ при сильном продолжительном плаче ребенка (в том числе после операции циркумцизии), искусственном дыхании рот в нос, выполненном отцом ребенка в домашних условиях, пневматическом лечении инвагинации кишечника при рвоте на фоне ротавирусной инфекции [34, 86,103,104].

Этиология и патогенез

Несмотря на то, что были высказаны многочисленные теории, этиология ПЖ остается неясной [109].

Рядом авторов считается, что перфорация желудка у новорожденных имеет иной патогенез, чем перфорация кишечника. В литературе сообщается об этиологии перфорации желудка с разных точек зрения: врожденная локальная агенезия мышц, высокая кислотность желудочного сока, ишемия ЖКТ, вызванная асфиксией, увеличение внутрижелудочного давления при дистальной обструкции или аэрофагии, нескоординированность перистальтики верхних отделов ЖКТ, отсут-

ствие C-KIT/CD117 (рецептор тирозинкиназы) + тучных клеток или интерстициальных пейсмекерных клеток. Также считается, что большую роль играет повышенное внутрижелудочное давление, которое может быть следствием отсутствия координации верхних отделов ЖКТ и незрелости рвотного механизма у новорожденного.

Ранее предполагалось, что спонтанная перфорация желудка, вызвана врожденным отсутствием мускулатуры желудка [20,50,82,97]. Herbut(1943) исследовал место перфорации гистологически и обнаружил, что рядом с перфорацией отсутствовала мускулатура желудка[50]. Herbut объяснил эти находки врожденной агенезией мускулатуры по большой кривизне и тем, что слизистая оболочка покрыта серозным слоем без гладкой мускулатуры. Shaw и соавт. (1965) экспериментально опровергли теорию о врожденной агенезии мускулатуры на собаках путем связывания концов желудка и двенадцатиперстной кишки и вдуванием воздуха до тех пор, пока не произойдет перфорация органа [101]. Автор обнаружил, что все перфорации локализовались по большей кривизне желудка, при гистологическом обследовании все образцы показали отсутствие мускулатуры вблизи перфорации. Shaw и соавт. (1965) пришел к выводу, что гистологическая картина отсутствия мышц на краю перфорации является результатом тракции, вызванной увеличением внутрижелудочного давления [101]. Разрыв желудка может произойти при достаточном сильном растяжении вследствие расслоения мышечных пучков стенки желудка (обычно по большой кривизне).Holgersonв 1981 году повторил эксперимент Shaw на 10 желудках новорожденных после их смерти и получил идентичные результаты [51]. В 7 случаях перфорация локализовалась по большой кривизне. Holgerson (1981) на основе своих наблюдений предположил, что энте-

ральное кормление новорожденного усугубляет состояние при уже растянутом желудке.

Gryboski [45], при изучении акта глотания новорожденных, обнаружил, что перистальтика пищевода несоординирована до третьих суток жизни. Нормальная активность и эвакуаторная функция желудка возникают к третьему месяцу жизни. Таким образом, повышенное внутрижелудочное давление может быть следствием отсутствия координации и незрелости рвотного механизма [62]. Также авторы предположили, что внезапное растяжение желудка может привести к заострению угла Гиса, что может вызывать некоторую степень проксимальной непроходимости желудка, что предрасполагает к перфорации [45]. Данная ситуация усугубляется у недоношенных детей. Моторика ЖКТ на 27-30-й неделях гестации наиболее хаотична; на 31-34-й неделях происходят отдельные группы сокращений; на 34-35-й неделях появляются характерные мигрирующие моторные комплексы. Способность к сосанию у новорожденных появляется только после 32-й недели гестации. Для недоношенных детей также характерны снижение тонуса нижних отделов пищевода и преобладание тонуса сфинктера пилорического отдела желудка над кардиальным [15].

Внутрижелудочное давление повышается при респираторной терапии, особенно с использованием неинвазивных (назальных) методов искусственной вентиляции легких, что отмечено в большинстве сообщений о сериях перфорации желудка [27,55,74, 100,109].

Многие исследователи в качестве причины перфорации желудка выделяют дистальную обструкцию [36,65,121] – мальротацию, дуоденальную непроходимость, гастрошизис, реже врожденный гипертрофический пилоростеноз, атрезию привратника, мекониевый илеус, широкий трахеопищеводный свищ, ложную левостороннюю диафрагмальную грыжу (с вовлечением в грыжевые ворота желудка), мегацистис микроколонинтестинальный гипоперистальтический синдром. Данное осложнение редко встречается в структуре врожденных пороков ЖКТ, однако причиной является неадекватная декомпрессия или невозможность адекватной декомпрессии желудка в ходе предоперационной подготовки. В 2008 году Esposito опубликовал случай антенатальной перфорации желудка, связанной с диафрагмальной грыжей щели Богдалека, при рождении в виде пневмоторакса и перитонита [41].

Миллер [52,83] сообщил, что кислотность желудка у новорожденных является самой высокой впервые 24 часа жизни и постепенно снижается до уровня взрослых. Таким образом, повышенная кислотность в первую неделю жизни ребенка может объяснить необходимость перфорации желудка у новорожденного в эти сроки.

Touloukian в своих исследованиях обнаружил ишемические изменения и постулировал сосудистую этиологию [111]. Бесспорно, ишемическая теория более подходит для перфорации кишечника. И хотя известно, что желудок васкуляризуется лучше, чем кишечник, отрицать роль условий, приводящих к физиологическому стрессу, таких как гипоксия, ишемия, материнский хориоамнионит, неонатальный сепсис и недоношенность, нельзя, особенно при сочетании возможных предрасполагающих факторов. Предполагается, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы вследствие перинатального стресса может способствовать развитию гастромалии с последующим разрывом желудка [1]. Регуляция кровообращения ЖКТ у недоношенных детей несовершенна, что может приводить к локальной гиповолемии в период гипоксических событий или лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Возможно, что в развитии ПЖ играет роль незрелость сосудистого русла, что подтверждается ассоциацией перфорации желудка с некротизирующим энтероколитом или изменениями при применении НПВП [37,64]. Наконец, новорожденные, особенно недоношенные, имеют повышенную восприимчивость к инфекционным осложнениям как бактериальным, так и грибковым, которые могут быть связаны с развитием перфорации желудка [69,81].

Также считается, что немаловажную роль в развитии спонтанной (идиопатической) перфорации играет снижение количества интерстициальных клеток Кахаль (синонимы – телочиты, интерстициальные пейсмекерные клетки, c-Kit⁺ тучные клетки) в стенке желудка [74,87, 99, 120], что подтверждается недавними исследованиями [56,113,115,119].

Интерстициальные пейсмекерные клетки (ИПК) названы в честь испанского нейростолога Сантьяго Рамон-и-Кахаль (S.Ramon-y-Cajal), который в 1893 году описал эти клетки, являющиеся единицами интрамуральных нервных сплетений мышечной стенки желудочно-кишечного тракта, регулирующими моторику ЖКТ [9].

Подобные клетки обнаруживаются во всех отделах желудочно-кишечного тракта от нижней трети пищевода до прямой кишки, а также в мочевых путях, мочевом пузыре, мочеточниках, предстательной железе, в области портальных трактов печени, желчном пузыре и желчных протоках, в стенках артерий и лимфатических сосудов, фаллопиевых трубах, миометрии, молочной железе и плаценте [9].

Интерстициальные клетки Кахалы имеют мезенхимальное происхождение и совместно с гладкомышечными клетками желудка имеют одну клетку-предшественницу, которую на недефференцированном этапе экспрессирует киназа тирозиновых рецепторов c-Kit (CD117) [110]. Воздействие c-Kit (CD117) приводит к тому, что эти клетки-предшественницы дифференцируются в ИКК, в то время как отсутствие экспозиции заставляет их развиваться в продольные гладкомышечные клетки [92].

Пейсмекерная активность именно c-Kit (CD117)+ клеток доказана на новорожденных мышатах трансгенной линии смутацией специфического локуса гена, кодирующего c-Kit (CD117), у которого отсутствовала сократимость клеток гладкой мускулатуры кишечника [118].

В желудке также обнаружены и дифференцированы пять подтипов ИПК (интерстициальные пейсмекерные клетки) по их морфологии и расположению в слоях желудка [92]. В свою очередь два подтипа ICC-MY (ICC-MP) и ICC-IM (комбинаторный термин, описывающий как ICC-CM в циркулярном мышечном слое, так и ICC-LM в продольном слое желудка) больше всего связаны с патофизиологией перфорации желудка. ICC-MY, расположенные в Ауэрбаховском сплетении (межмышечное нервное сплетение), как полагают, функционируют как клетки пейсмекеры для генерации медленных волн. Тогда как ICC-IM (в циркулярном и продольном мышечных слоях) играют роль в нейротрансмиссии: действуют как промежуточные звенья между энтеральной нервной системой и гладкой мускулатурой желудка, хотя и им также присуща некоторая ритмовая активность [28,92,114,116].

Результаты экспериментальных работ, изложенные в исследовании, проведенном Shimada и соавт., свидетельствуют, что мыши линии W/W^v, которые имели мутации в разных локусах гена c-Kit со значительным снижением количества ICC-MY и ICC-IM, имеют более высокую частоту спонтанной перфорации желудка и имеют меньше положительных

клеток c-Kit, чем контрольные мыши и мыши с ятрогенными перфорациями [102].

В дальнейшем ряд авторов Xia et al. (8 случаев), Oshiro et al. (7 случаев), Wang et al. (6 случаев), S. N. Jactel et al. (6 случаев) изучили количество клеток c-Kit⁺ при биопсии желудка или субтотальных резекциях. Результаты этих исследований показывают статистически значимые ($p < 0,05$) показатели снижения интерстициальных пейсмекерных клеток по сравнению с сопоставимыми контрольными группами [59,87,115,119]. Результаты этого анализа подтверждают и расширяют суждение о том, что неятрогенная ПЖ ассоциируется с гипомоторикой желудка из-за снижения количества ИПК. Чёткая роль интерстициальных клеток Кахалы в перфорации желудка станет более ясной после дальнейших исследований функции ИПК, желудочно-эмбриогенеза, экспериментальных и клинических работ, а также, возможно, следует изучить молекулярно-генетическую причину данного заболевания.

Факторы риска

Учитывая отсутствие убедительных и достоверных данных о причинах возникновения перфорации желудка, необходима тщательная оценка факторов риска. Помимо этого, принимая во внимание случаи (неидиопатические) с явными основаниями к ПЖ, например, такие как перфорация питательным зондом, дистальная обструкция, назальная вентиляция, нельзя не согласиться с фактом крайне низкой встречаемости данного осложнения среди пациентов зондовым кормлением, высокой кишечной непроходимостью или респираторной (назальной) терапией. Из этого возможно сделать предположение о том, что повышение внутрижелудочного давления может служить пусковым фактором к разрыву желудочной стенки. На основании обзора литературы можно выделить ряд общих аспектов.

Недоношенность является важным и отягощающим фактором развития перфорации желудка в неонатальном периоде [26,35,46,54]. По данным обзора литературы из 438 пациентов перфорация желудка отмечалась преимущественно у недоношенных детей 51% ($n=221$), также частота ПЖ выше у младенцев с массой тела менее 1500 г, ряд авторов расценивают их как группу самого высокого риска. В литературе нет точной характеристики причин более частой ПЖ у недоношенных, но тот факт, что неонатальный стресс и незрелость увеличивают риск развития перфорации желудка, не подвергается со-

мнению даже при отсутствии статистической достоверности. Также в перспективе следует ожидать увеличения частоты перфораций желудка, так как увеличивается количество недоношенных детей (особенно с очень низкой и экстремально низкой массой тела). Учитывая это, необходимо выполнять адекватную декомпрессию желудка и воздерживаться от агрессивного энтерального кормления.

Перфорация желудка наблюдается у младенцев мужского пола в четыре раза чаще, чем у новорожденных женского пола [35]. Факт преобладания данной патологии среди младенцев мужского пола подтверждается также в многочисленных исследованиях [1,10,14,27,72,74,100]. Таким образом, по мнению большинства авторов мужской пол является фактором риска развития перфорации желудка у новорожденных. Несмотря на то, что точный механизм не известен, некоторые исследователи сообщают, что у недоношенных детей мужского пола высок риск респираторных и желудочно-кишечных заболеваний [58].

Способ родоразрешения (кесарево сечение или естественные пути), вероятно, не является существенным в этиологии, потому что частота кесарева сечения значительно выше при преждевременных родах, что объясняет большое количество их в описываемых сериях наблюдений.

Хориоамнионит, подтвержденный путем морфологического исследования плаценты с острым воспалением с инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами, ранний неонатальный сепсис, асфиксия в родах, гемодинамически значимый открытый артериальный проток (диаметр ОАП $\geq 1,4$ мм/кг массы тела), артериальная гипотония (менее 30 мм рт.ст.), применение нестероидных противовоспалительных препаратов (чаще самостоятельная симптоматическая терапия женщин во время беременности или индукция закрытия ОАП у младенца после рождения), глюкокортикоидов (с целью профилактики РДС во время беременности) – все это регистрируется группами авторов как факторы риска развития ПЖ (особенно у недоношенных) [27,55,72,78,100].

Диагностика

Последние обзоры показали, что ранняя диагностика неонатальной перфорации желудка благоприятно влияет на результаты лечения, поскольку многие аспекты интенсивной терапии влияют на способность корригировать нарушения обмена веществ и электролитов, прежде чем они станут необратимыми [77].

Ранняя диагностика перфорации желудка сложна, поскольку исходные симптомы и признаки неспецифичны и нечеткие. Дифференциальная диагностика включает в себя некротизирующий энтероколит, септицемию, кишечную непроходимость, геморрагическую болезнь новорожденных. Клинические симптомы и их частота представлены в табл.1 на основании доступного обзора 156 пациентов (табл. 2). Наиболее частыми симптомами являются: резкое ухудшение в виде вздутия живота и появления одышки, непереносимость кормления со срыгиванием застойным или геморрагическим содержимым [27,31,56,78,100,121].

Таблица 2

Клинические симптомы перфорации желудка

Симптомы и признаки	n (%)
Вздутие живота	132 (85)
Непереносимость кормления	109 (70)
Дыхательные нарушения	72 (46)
Срыгивания (отделяемое по желудочному зонду) застойным содержимым	48 (31)
Угнетение сознания	35 (23)
Отечность мошонки/больших половых губ	34 (22)
Срыгивания (отделяемое по желудочному зонду) с примесью крови	23 (15)
Лихорадка	10 (7)
Стул с примесью крови	10 (7)

В большинстве случаев диагноз устанавливается рентгенологически (исследование проводится вертикально или на «горке», горизонтально в «латеропозиции»): на обзорных R-граммах, выполненных до перфорации, отмечаются сниженная пневматизация петель кишечника и значительное расширение тени желудка. При перфорации рентгеносемиотика представлена пневмоперитонеумом. Следует отметить, что до операции точно установить локализацию прободения полого органа невозможно, но ряд признаков (неспецифичных, но более частых) позволяет заподозрить перфорацию желудка (свободный воздух в значительном количестве, уменьшение или отсутствие газового пузыря желудка, центральное расположение нормально пневматизированных петель кишечника, реже уровень свободной жидкости в брюшной полости).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости не позволяет достоверно установить диагноз перфорации желудка, вместе с тем его выполнение помогает исключить другие предварительные диагнозы: кровоизлияние в надпочечник, тромбоз аорты, гематома печени и другие более редкие состояния [8].

Первоначальные лабораторные показатели: высокая частота лейкопении – менее $5 \times 10^9/\text{л}$ (54%), реже лейкоцитоз – более

$12 \times 10^9/\text{л}$ (27%), тромбоцитопения – менее $100 \times 10^9/\text{л}$ (38%), метаболический ацидоз $\text{pH} < 7,20$ (69%), увеличение количества реагентов острой фазы – С-реактивный белок более 5 мг/л (% нет данных). Метаболический ацидоз отмечается многими авторами как распространенная особенность перфорации желудка. Показатель артериальной крови варьируется от 6,97 до 7,56, медиана – 7,26. Хотя глубина снижения pH характеризует степень тяжести состояния пациента, но показатель статистически не связан со смертностью [78,121].

Изменения в коагулограмме характеризуются признаками ДВС-синдрома (при геморрагическом синдроме с тромбоцитопенией) в виде удлинения протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, снижения уровня фибриногена, увеличения уровня продуктов распада фибрина, D-димеров или снижения антитромбина III [74].

Тем не менее пациенты с ПЖ могут быть менее склонны к развитию тяжелого состояния в виде гипотонии, метаболического ацидоза, гипонатриемии, нейтропении и

тромбоцитопении в отличие от пациентов с некротическим энтероколитом [85,108].

Хирургическое лечение

Первое успешное хирургическое лечение перфорации желудка выполнено Leger et al. в 1950 году [76]. С тех пор в литературе накопились сообщения о большем числе случаев успешного хирургического лечения с увеличением выживаемости [27,55,72,78,100].

Общеизвестным фактом является то, что клинической особенностью перфораций желудка и кишечника является наличие абдоминального компартмент-синдрома. Проведенные исследования российских и зарубежных авторов постулировали этапы хирургического лечения пациентов с перфорацией полого органа: первый этап включает лапароцентез, дренирование брюшной полости в экстренном порядке и предоперационную подготовку. Второй (или основной) этап состоит из лапаротомии, ревизии органов брюшной полости, ушивания полого органа при высоких перфорациях и формирования кишечной стомы при низких перфорациях ЖКТ [10,55,63,86,121].

Таблица 3

Серии наблюдений с указанием локализации перфорации желудка

Автор	Год	Количество наблюдений	БК	МК	ПС	ЗС	П, К	А
Holgersen [8]	1981	28	26	2				
Эргашев Н.Ш. [17]	1987	1				1		
Маврин Г.Н. [6]	1990	1	1					
Pelizzo [90]	1998	11	7			1		
Lack [74]	1999	7	7			2		
Leone [77]	2000	7	5	2		2		1
Ohshiro [87]	2000	7	7			3		
Jawad et al [60]	2002	5	5					
Скобелев В.А. [14]	2002	2	1			1		
Русак П.С. [12]	2002	1			1			
Kara [63]	2004	13	2	6	5	3	2	
Полуконова Е.В. [11]	2004	12	4		3	4		
Duran [36]	2007	5	2	3	3	2		
Подкаменев В.В. [10]	2007	14	8			6		
Миняев О.С. [7]	2007	1	1		1			
Lin [78]	2008	15	8		5	2		
Terui [109]	2012	11	11					
Jactel [59]	2013	6	4					1
Byun [31]	2013	9	4	3	2	2		1
Lawther [73]	2013	1	1					
Аверин В.И. [1]	2013	10	5		2	3		
Gupta [46]	2014	1	1					
Yang [121]	2015	13	8	1	3			
Yong [122]	2015	11	8	3	10	1		
Lee [74]	2015	5	2	1			1	1
Babayigit [27]	2017	8	3	1	3	1		
Kwon [72]	2017	12	7	2	3	1		
Всего...		217	138	24	41	35	3	4

Примечание. БК – большая кривизна; МК – малая кривизна; ПС – передняя стенка; ЗС – задняя стенка; П – абдоминальный отдел пищевода; К – кардия; А – антральный отдел желудка.

Наиболее распространенной локализацией перфорации у новорожденных по данным литературы являются большая и малая кривизна, дно желудка [26]. В другом исследовании [65] установлено, что задняя стенка является наиболее частым местом перфора-

ции. По данным анализа 217 пациентов (27 серий наблюдений с точным указанием локализации – табл.3) установлено, что в 64% случаев ($n=138$) перфорация возникла по большой кривизне желудка, в 19% ($n=41$) – по передней стенке, в 16% ($n=35$) – по задней стен-

ке, в 11% (n= 24) – по малой кривизне, в 2% (n=4) – в антральном отделе и в 1% случаев (n=3) – в кардиальном отделе желудка с переходом на абдоминальный отдел пищевода. В ряде случаев описывается сочетание поражения анатомических отделов чаще всего большой кривизны с передней или задней стенками желудка.

Оперативное лечение в подавляющем большинстве случаев включает атипичную резекцию желудка и гастрорафию 2- или 3-рядными швами. В редких случаях часть авторов дополняют ушивание гастростомией, однако четких показаний для нее в настоящее время не разработано [27,36,51,55,63,73,77,99]. Авторы в большинстве случаев не прибегают к гастростомии или используют её редко.

Большинство авторов применяют тактику послеоперационного перитонеального дренирования [27,55,72,78,100].

В двух сериях наблюдений (3 пациента) авторы дополняли ушивание желудка пилоропластикой по Heineke-Mikulicz при субтотальной резекции, однако редкие случаи позволяют усомниться в целесообразности выполнения данной процедуры [31,90].

Вызывает интерес лапароскопический доступ ушивания перфорации желудка, описанный в двух сериях наблюдений (суммарно 3 пациента) [16,44]. Но в условиях острого угрожающего состояния чаще всего невозможно наложение карбоксиперитонеума, поэтому большинство авторов придерживаются традиционного лапаротомного доступа.

Результаты лечения

По данным литературы летальность при перфорации желудка колеблется от 27 до 83%. Обращает внимание тот факт, что недоношенность является общим признаком для всех новорожденных, особенно невыживших. В ранних сообщениях выживаемость пациентов была очень низкой. Успехи в неонатологии улучшили результаты лечения недоно-

шенных, но в то же время начали появляться сообщения о перфорации желудка у детей с низкой массой тела. Rosser и соавт. (1982) сообщали о ПЖ у недоношенных в 6 из 16 случаев, смертность составила 50% при преждевременном рождении по сравнению с 5% у доношенных [97]. Тап и соавт. [106] сообщили о 5 случаях перфорации, все пациенты являлись недоношенными, летальность составила 60%. Вгусе и соавт. [30] опубликовали данные о 10 случаях перфорации желудка и 7 недоношенных. Youngi соавт. [122] сообщили о 3 случаях с 33% смертностью, а Chung и соавт. [33] рассмотрели 12 случаев с 58% летальностью. Однако в последние годы отмечается тенденция увеличения выживаемости, и средний результат летальности при анализе 380 пациентов составил 32% (n=120). Это объясняется лучшим пониманием неонатальной физиологии и успехами в интенсивной терапии. В недавних сообщениях отмечены отличные результаты без смертельных исходов [22,49,107].

Вуш и соавт. [31] по собственной выборке пациентов предложили прогностические факторы выживаемости: 1) время между появлением симптомов и хирургическим вмешательством ($p<0,05$) и 2) присутствие пневмоперитонеума по данным рентгенографии ($p=0,083$). Недоношенность и вес при рождении не были связаны с выживанием ($p=1.000$).

Также предполагалось, что мужской пол, гипонатриемия (сывороточный натрий <130 ммоль/л) и метаболический ацидоз ($pH <7,3$) являются плохими прогностическими факторами выживания (без статистически значимой достоверности) [78].

Лапароцентез, дренирование брюшной полости и предоперационная подготовка в качестве первого этапа лечебных мероприятий при перфорациях желудка позволяют уменьшить послеоперационную летальность в два раза [10].

Таблица 4

Клиническая характеристика пациентов с перфорацией желудка

Показатели	Всего (n=170)	Выжившие (n=105)	Летальный исход (n=65)	p
Недоношенность, %	52	43	50	0,6545
Масса тела, кг	2,6(0,5-4,1)	2,7 (0,7-4,1)	2,5 (0,5-3,5)	0,1829
1-я минута по шкале Апгар	7 (1-8)	8 (5-8)	8 (1-8)	0,6248
5-я минута по шкале Апгар	8 (4-9)	8 (8-9)	8 (4-9)	0,9714
Требовалась доставка в хирургический стационар, %	21	19	24	0,9987
Возраст постановки диагноза, день	3 (1-26)	3 (1-26)	3,5 (1-20)	0,8751
Сепсис, %	37	25	62	0,0001

Проанализировав доступные данные 170 пациентов (табл. 4), нами не найдено достоверной значимости между исходами заболева-

ния при таких показателях, как недоношенность, масса тела, показатели шкалы Апгар, количество пациентов, рожденных вне учре-

ждения, с хирургическим стационаром возраст при постановке диагноза. Только уровень сепсиса был статистически значим в группе пациентов с летальным исходом ($p < 0,0001$).

Отмечается тенденция увеличения случаев, связанных с дистальной непроходимостью, тогда как количество истинных спонтанных случаев уменьшилось. Поэтому важно провести тщательную ревизию органов брюшной полости для исключения непроходимости во время операции при перфорации желудка.

Таким, образом, перфорация желудка у новорожденных остается редким и угрожаемым для жизни состоянием. За последние 15 лет выживаемость младенцев с данной патологией увеличилась с 25 до 50%, что связано с прогрессом в методах интенсивной терапии новорожденных. Залог хорошего результата – это ранний диагноз для коррекции метаболических и электролитных расстройств до того, как они станут необратимыми, и своевременное адекватное оперативное хирургическое вмешательство.

Сведения об авторах статьи:

Гумеров Айтбай Ахметович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pedsurg@bk.ru.

Баязитов Римир Радикович – врач детский хирург ГБУЗ РДКБ. Адрес: г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98; ассистент кафедры детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. E-mail: krasik17@yandex.ru.

Неудачин Артем Евгеньевич – зав. отделением хирургии №2 ГБУЗ РДКБ. Адрес: г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98. E-mail: Nartem1972@yandex.ru.

Латыпова Гюзель Гайнулловна – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pedsurg@bk.ru.

Новоженкина Дарья Сергеевна – врач детский хирург ГБУЗ РДКБ. Адрес: г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98. E-mail: novozhenkina-1991@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверин, В.И. Спонтанный разрыв желудка у новорожденных / В.И. Аверин, А.А. Свирский, Е.В. Анисимова // Хирургия. Восточная Европа. Приложение. – 2013. – С.47-49.
2. Баиров, Г.А. Повреждения органов брюшной полости и забрюшинного пространства у новорожденных / Г.А. Баиров, Н.Ш. Эргашев. – Ташкент: Медицина, 1986. – С.14-18.
3. Байчоров, М.М. Перфорация желудка у новорожденных / М.М. Байчоров, М.Ю. Банников, Е.В. Лукьяненко, Ж.Г. Керсаян // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии». – Пенза, 2005. – С.3-6.
4. Горбатюк, О.М. Морфологическая диагностика желудочно-кишечных перфораций у новорожденных детей / О.М. Горбатюк, К.М. Шатрова, Т.В. Мартынюк // Неонатология, хирургия и перинатальная медицина. – 2015. – Т. 5, № 3. – С. 62-66.
5. Караваева, С.А. Некроз желудка у новорожденных / С.А. Караваева, А.Н. Котин, Ю.В. Леваднов, Ю.В. Горелик, О.А. Соловьева // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Приложение. – С. 83-84.
6. Маврин, Г.Н. Разрыв желудка у новорожденного // Вестник хирургии. – 1990. – №11. – С.97.
7. Миняев, О.С. Спонтанный разрыв желудка у новорожденного ребенка // Детская хирургия. – 2007. – № 1. – С.48-49.
8. Муратов, И.Д. Спонтанные изолированные перфорации кишечника у новорожденных с низкой массой тела // Детская хирургия. – 2000. – №2. – С.44-45.
9. Низяева, Н.В. Интерстициальные пейсмейкерные клетки / Н.В. Низяева, М.В. Марей, Г.Т. Сухих, А.И. Щёголев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – № 69(7-8). – С. 17-24. DOI:10.15690/vramn.v69i7-8.1105.
10. Подкаменев, В.В. [и др.]. Перфорация желудка у новорожденных // Дет. хир. – 2003. – № 6. – С.9-11.
11. Полуконова, Е.В. Перфорация желудка у новорожденных // Материалы конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – С.487-488.
12. Русак, П.С. Перфоративная язва желудка у новорожденного / П.С. Русак, А.Я. Гусак // Дет.хир. – 2003. – № 3. – С.51-52.
13. Савина В.А. Совершенствование системы оказания медицинской помощи новорожденным с хирургической патологией в условиях Северного региона на примере республики Саха (Якутия): дисс. д-ра мед. наук. – М., 2014. – 132 с.
14. Скобелев, В.А. Разрыв желудка у новорожденных / В.А. Скобелев, В.И. Лапшин // Дет. хир. – 2004. – № 5. – С.52.
15. Сухоставская, О.Ю. Особенности клиники и диагностики эзофагогастродуоденальных кровотечений у новорожденных: дис... канд. мед. наук. – Пермь, 2005. – С.19-20.
16. Шумихин, В.С. Лапароскопия в лечении перфорации желудка у младенцев / В.С. Шумихин, А.Ю. Разумовский, О.Г. Мокрушина, М.В. Левитская [и др.] // Тезисы симпозиума «Перитонит у детей». – Астрахань, 2013. – С.52.
17. Эргашев, Н.Ш. Перфорация желудка у новорожденного / Н.Ш. Эргашев, Д.С. Акмоллаев, Л.Ю. Щербаков // Вестник хирургии. – 1987. – № 70. – С.116.
18. Abadir J, Emil S, Nguyen N. Abdominal foregut perforations in children: a 10-year experience. J Pediatr Surg (2005) 40:1903-7. doi:10.1016/j.jpedsurg.2005.08.048.
19. Abdullahi LB, Mohammad AM, Anyanwu LJC, Farinyaro AU. Two cases of neonatal gastric perforation. J Neonatal Surg (2015) 4(3):34.
20. Amadeo IH, Ashmore HW, Aponte CE: Neonatal gastric perforation caused by congenital defects of the gastric musculature. Surgery 47:1011-1017, 1960;
21. Anatol TI, Vilcov NS. Gastrointestinal perforation caused by obstruction in trinidadian neonates. Int Surg (2009) 94:111-4.
22. Antabak K, Bogović B, Vuković J, Grizel RJ, Babić VB, Papeš D, [et al.] Postoperative gastric perforation in a newborn with duodenal atresia. J Neonatal Surg (2016) 5:62. doi:10.21699/jns.v5i4.469.
23. Arpit M, Lurstep W, Susil L, Dhruv G. Bananas and neonatal gastric perforation. J Indian Assoc Pediatr Surg (2012) 17(2):88-9. doi:10.4103/0971-9261.93979.
24. Asabe K, Oka Y, Kai H, Shirakusa T. Neonatal gastrointestinal perforation. Turk J Pediatr (2009) 51:264-70.
25. Aydin M, Deveci U, Taskin E, Bakal M. Percutaneous peritoneal drainage in isolated neonatal gastric perforation. World J Gastroenterol (2015) 21:12987-8. doi:10.3748/wjg.v21.i45.12987.
26. Aydin M, Zenciroglu A, Hakan N, Erdogan D, Okumus N, Ipek MS (2011) Gastric perforation in an extremely low birth weight infant recovered with percutaneous peritoneal drainage. Turk J Pediatr 53:467-470.
27. Babayigit A, Ozaydin S, Cetinkaya M, Sander S. Neonatal gastric perforations in very low birth weight infants: a single center experience and review of the literature. Pediatr Surg Int (2018) 34(1):79-84. doi:10.1007/s00383-017-4205-1.

28. Beckett EAH, RoS, Bayguinov Y, [et al.] Kit signaling is essential for development and maintenance of interstitial cells of Cajal and electrical rhythmicity in the embryonic gastrointestinal tract. *Dev Dyn* 2007;236(1):60-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16937373>. Accessed July 16, 2012.
29. Bos ME, Wijnen RM, de Blaauw I. Gastric pneumatosis and rupture caused by lactobezoar. *Pediatr Int* (2013) 55:757-60. doi:10.1111/ped.12164.
30. Bruce J, Bianchi A, Doig CM. Gastric perforation in the neonate. *Pediatr. Surg. Int.*1993; 8: 17-19.
31. Byun J, Kim HY, Noh SY, Kim SH, Jung SE, Lee SC [et al.]. Neonatal gastric perforation: a single center experience. *World J Gastrointest Surg* (2014) 6:151-5. doi:10.4240/wjgs.v6.i8.151.
32. Chouteau W, Green DW (2003) Neonatal gastric perforation. *J Perinatol* 23:345-347.
33. Chung MS, Kuo CY, Wang JW [et al.]. Gastric perforation in the neonate: Clinical analysis of 12 cases. *Acta Paed Sin* 35:360-365, 1994.
34. Connolly KP, Shropshire LC, Salzberg A. Gastric rupture associated with prolonged crying in a newborn undergoing circumcision. *Clin Pediatr* 1992;31:560-1.
35. Dickens SV, Guy L, Francois IL, Arie LB (1992) Neonatal gastrointestinal perforation. *J Pediatr Surg* 27:1340-1342.
36. Duran R, Inan M, Vatansever U, Aladag N, Acunas B (2007) Etiology of neonatal gastric perforations: review of 10 years experience. *Pediatr Int* 49:626-630].
37. Duran R, Vatansever U, Aksu B, Acunuş B. Gastric pneumatosis intestinalis: an indicator of intestinal perforation in preterm infants with necrotizing enterocolitis? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (2006) 43:539-41. doi:10.1097/01.mpg.0000228109.83616.44.
38. Durham M.M., Ricketts R.R. // *J. Pediatr. Surg.* – 1999.– Vol. 34, N4.– P. 649-651.
39. Ebenezer K, Bose A, Carl S (2007) Neonatal gastric perforation following inadvertent connection of oxygen to the nasogastric feeding tube. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 92:F407.
40. Erdogan D. Unusual presentation of gastric perforation in a neonate: subcutaneous emphysema and scrotal pneumatocele. *J Coll Physicians Surg Pak* (2013):303-4. doi:04.2013/JCPSP.303304.
41. Esposito C, Settini A, Centonze A, Savanelli A, Ascione G, De Marco M.[et al.].Bochdaleck diaphragmatic hernia, complicated by an antenatal gastric perforation, presenting as a pneumothorax and a perforative peritonitis.*Pediatr Surg Int* (2008) 24:365-9. doi:10.1007/s00383-007-2000-00.
42. Gasparella M, Schiavon G, Bordignon L, Buffo M, Benetton C, Zanatta C, [et al.]. Iatrogenic traumas by nasogastric tube in very premature infants: our cases and literature review. *Pediatr Med Chir* (2011) 33:85-8.
43. Ghribi A, Krichene I, Fekih Hassen A, Mekki M, Belghith M, Nouri A. Gastric perforation in the newborn. *Tunis Med* (2013) 91:464-7.
44. Gluer S, Schmidt AI, Jesch NK, Ure BM. Laparoscopic repair of neonatal gastric perforation. *J Pediatr Surg* 2006;41.
45. Gryboski JD. The swallowing mechanism of the neonate: esophageal and gastric motility. *Pediatrics* 1965;35:445-52.
46. Gupta G, Kumar S, Gupta S, Golhar KB, Deshpande S (2014) Neonatal gastric perforations: are they really spontaneous? *Indian J Surg* 76:319-32.
47. Hall NJ, Ward HC. Lactobezoar with perforation in a premature infant.*Biol Neonate* (2005) 88:328-30. doi:10.1159/000087631.
48. Hassan RAA, Ridzuan AS, Guan TP, Sayed A. Postoperative spontaneous gastric perforation in a ruptured exomphalos: a case report. *J Neonatal Surg* (2016) 5(2):19.
49. He TZ, Xu C, Ji Y, Sun XY, Liu M. Idiopathic neonatal pneumoperitoneum with favorable outcome: a case report and review. *World J Gastroenterol* (2015) 21(20):6417-21. doi:10.3748/wjg.v21.i20.6417.
50. Herbut PA: Congenital defect in the musculature of the stomach with rupture in a newborn infant. *Arch Pathol* 36:191-194, 1943.
51. Holgerson LO: The etiology of spontaneous gastric perforation of the newborn:Areevaluation. *J Pediatr Surg* 15:608-612, 1981.
52. Houck WS, Griffin JA (1981) Spontaneous linear tear of the stomach in the newborn infant. *Ann Surg* 193: 763-768.
53. Hwang S, Park J, Chang S. Clinical review of spontaneous gastric perforation in the newborn. *J Korean Assoc Pediatr Surg* 2003;9:30-4.
54. Hyginus EO, Jideoffor U, Victor M, N OA (2013) Gastrointestinal perforation in neonates: etiology and risk factors. *J Neonatal Surg* 2:30.
55. Iacusso C, Boscarelli A, Fusaro F, Bagolan P and Morini F (2018) Pathogenetic and Prognostic Factors for Neonatal Gastric Perforation: Personal Experience and Systematic Review of the Literature. *Front. Pediatr.* 6:61. doi: 10.3389/fped.2018.0006.
56. Iino S, Horiguchi S, Horiguchi K. Interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal musculature of W(jic) c-kit mutant mice. *J Smooth Muscle Res: Nihon Heikatsukin Gakkai kikanshi.* 2011;47(3-4):111-121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21979409>.
57. Im SA, Lim GY, Hahn ST. Spontaneous gastric perforation in a neonate presenting with massive hydroperitoneum. *Pediatr Radiol* (2005) 35:1212-4. doi:10.1007/s00247-005-1543-2.
58. Ito M, Tamura M, Namba F. Neonatal Research Network of Japan (2017) Role of sex in morbidity and mortality of very premature neonates. *Pediatr Int.* doi: 10.1111/ped.13320.
59. Jactel SN, Abramowsky CR, Schniederjan M, Durham MM, Ricketts RR, Clifton MS, et al. Noniatrogenic neonatal gastric perforation: the role of interstitial cells of Cajal. *Fetal Pediatr Pathol* (2013) 32:422-8. doi:10.3109/15513815.2013.799248.
60. Jawad AJ, Al-Rabie A, Hadi A, Al-Sowailam A, Al-Rawaf A, Abu-Touk B, [et al.]. Spontaneous neonatal gastric perforation. *Pediatr Surg Int* 2002;18:396-9.
61. Jiang Y, Sun BP, Shi LP. Gastric perforation associated with congenital diaphragmatic hernia in a neonate. *Iran J Pediatr* (2013) 23:712-4.
62. Jones TB, Kirchner SG, Lee FA, Heller RM. Stomach rupture associated with esophageal atresia, tracheoesophageal fistula and ventilatory assistance. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 134:675-7.
63. Kara CS, Ilce Z, Celayir S, Sarimurat N, Erdogan E, Yeker D. Neonatal gastric perforation: review of 23 years' experience. *Surg Today* 2004; 34:243-5.
64. Kawase Y, Ishii T, Arai H, Uga N. Gastrointestinal perforation in very low-birthweight infants. *Pediatr Int* (2006) 48:599-603. doi:10.1111/j.1442-200X.2006.02282.x
65. Kella N, Suhario AR, Soomro BA, Rathi PK, Qureshi MA (2011) Gastric perforation in newborns: analysis of 14 cases. *JLUMHS* 10:3.
66. Khan YA, Akhtar J. Pneumoscrotum: a rare presentation of gastric perforation in a neonate. *APSP J Case Rep* (2010) 1:15.
67. Khan YA, Zamir N. Missed congenital pyloric atresia with gastric perforation in a neonate. *J Neonatal Surg* (2012) 1:32.
68. Kopecky J, Richte V, Podesvova H, Horaeok J (1991) Spontaneous perforation of the stomach in neonates. *Rozhl Chir* 70: 21-25.
69. Korhonen P, Helminen M, Iber T, Abram A, Tammela O. An unexpected cause of gastric perforation in a term-born neonate. Diagnosis: neonatal gastric perforation due to fungal infection. *Acta Paediatr* (2007) 96:600-1. doi:10.1111/j.1651-2227.2006.00227.x;
70. Kshirsagar AY, Vasisth GO, Ahire MD, Kanojiya RK, Sulhyan SR. Acute spontaneous gastric perforation in neonates: a report of three cases. *Afr J Paediatr Surg* (2011) 8:79-81. doi:10.4103/0189-6725.78935.
71. Ksia A, Zitouni H, Zrig A, Laamiri R, Chioukh F, Ayari E. Pyloric atresia: a report of ten patients. *Afr J Paediatr Surg* (2013) 10(2):192-4. doi:10.4103/0189-6725.115054.
72. Kwon H, Lee JY, Namgung JM, Kim DY, Kim SC. Clinical Review of Spontaneous Neonatal Gastric Perforation. *J Korean Assoc Pediatr Surg.* 2017 Dec;23(2):37-41;
73. Lawther S, Patel R, Lall A, Neonatal gastric perforation with tension pneumo-peritoneum, *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, Volume 1, Issue 2, 2013, Pages 14-16, ISSN 2213-5766, <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2013.02.004>.
74. Lee DK, Shim SY, Cho SJ, Park EA, Lee SW. Comparison of gastric and other bowel perforations in preterm infants: a review of 20 years' experience in a single institution. *Korean J Pediatr* (2015) 58:288-93. doi:10.3345/kjp.2015.58.8.288.
75. Lee JJ, Ryu BY, Jang JS, Hwang SM. Two complications of tracheal intubation in a neonate: gastric perforation and lung collapse. *Anesthesiology* (2011) 115:858. doi:10.1097/ALN.0b013e31821b1971.

76. Leger JL, Ricard PM, Leonard C, Piette J (1950) Ulcere gastrique perforé chez un nouveau-né. *Surv Union Med Can* 79: 1277–1280].
77. Leone, Richard J. [et al.]. 'Spontaneous' neonatal gastric perforation: Is it really spontaneous? *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 35, Issue 7, 1066 – 1069.
78. Lin CM, Lee HC, Kao HA, Hung HY, Hsu CH, Yeung CY [et al.]. Neonatal gastric perforation: report of 15 cases and review of the literature. *Pediatr Neonatol* (2008) 49:65–70. doi:10.1016/S1875-9572(08)60015-7.
79. Mahgoub L, Lilic N, Evans M, Joynt C. Stomach infarction in an ex-premature infant. *BMJ Case Rep* (2014). doi:10.1136/bcr-2013-202814.
80. Mai C, Breysen L, De Hertogh G, Van Raemdonck D, Smet M-H. An unusual presentation of congenital esophageal stenosis due to tracheobronchial remnants in a newborn prenatally diagnosed with duodenal atresia. *J Belg Soc Rad* (2015) 99:43–6. doi:10.5334/jbr-btr.881.
81. Mathur NB, Gupta A. Neonatal zygomycosis with gastric perforation. *Indian Pediatr* (2013) 50:699–701. doi:10.1007/s13312-013-0176-z
82. Meyer JL III: Congenital defect in the musculature of the stomach resulting in spontaneous gastric perforation in the neonatal period. *J Pediatr* 51:416–421, 1957.
83. Miller RA. Observations on the gastric acidity during the first month of life. *Arch Dis Child* 1941;16:22–30.
84. Morsi AH, Omar HR, Osama A, Khodary A. Clinical spectrum of neonates presenting with pneumoperitoneum: a retrospective study. *Afr J Paediatr Surg* (2016) 13:120–4. doi:10.4103/0189-6725.187804.
85. Nguyen H, Lund CH: Exploratory laparotomy or peritoneal drain? Management of bowel perforation in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Neonatal Nurs* 2007;21:50–60.
86. O'Hanlon, Katherine P. (2010) Gastric Rupture with Pneumoperitoneum after Mouth-To-Nose Breathing in an Infant *Journal of Emergency Medicine*, Volume 39, Issue 3, 312 – 315.
87. Ohshiro K, Yamataka A, Kobayashi H, Hirai S, Miyahara K, Sueyoshi N, [et al.]. Idiopathic gastric perforation in neonates and abnormal distribution of intestinal pacemaker cells. *J Pediatr Surg* 2000; 35:673–6.
88. Ohshiro K, Yamataka A, Kobayashi H, [et al.]. Idiopathic gastric perforation in neonates and abnormal distribution of intestinal pacemaker cells. *J Pediatr Surg* 2000;35(5):673–676.
89. Okechukwu EH, Jideoffor U, Modekwe V, Osuigwe AN. Gastrointestinal perforation in neonates: aetiology and risk factors. *J Neonatal Surg*. (2013) 2(3): 30.
90. Pelizzo G, Dubois R, Lapillonne A, Laine X, Claris O, Bouvier R, Chappuis JP (1998) Gastric necrosis in newborns: a report of 11 cases. *Pediatr Surg Int* 13:346–349.
91. Piplani R, Acharya SK, Bagga D. Congenital duodenal obstruction, situs inversus totalis, and gastric perforation in a neonate. *J Neonatal Surg* (2017) 6:35. doi:10.21699/jns.v5i4.463.
92. Radenkovic G, Savic V, Mitic D, [et al.]. Development of c-kit immunopositive interstitial cells of Cajal in the human stomach. *J Cell Mol Med* 2010;14(5):1125–1134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19298525>. Accessed July 25, 2012].
93. Rathod KK, Bawa M, Mahajan JK, Samujh R, Rao KLN. Management of esophageal atresia with a tracheoesophageal fistula complicated by gastric perforation. *Surg Today* (2011) 41:1391–4. doi:10.1007/s00595-010-4460-4.
94. Reyna-Sepulveda F. Neonatal sleeve gastrectomy for multiple gastric perforations: a case report. *J Neonat Surg* (2017) 6:10. doi:10.21699/jns.v5i3.355.
95. Rhim SY, Jung PM. Clinical study of neonatal gastric perforation. *J Korean Assoc Pediatr Surg* 2005;11:123–30.
96. Rijhwano A, Sunil I. Intra thoracic gastric volvulus and perforation in congenital diaphragmatic hernia – a case report. *Perinatology* (2005) 7:156–7.
97. Rosser SB, Clark CH, Elechi EN. Spontaneous neonatal gastric perforation. *J Pediatr Surg* 1982;17:390–4.
98. Sakellaris G, Partalis N, Dede O, Alegakis A, Seremeti C, Korakaki E, Giannakopoulou C (2012) Gastrointestinal perforations in neonatal period. Experience over 10 years. *Pediatr Emerg Care* 28:886–888.
99. Samuel Noah Jactel, Carlos R. Abramowsky, Matthew Schniederjan, Megan M. Durham, Richard R. Ricketts, Matthew S. Clifton, Karl M. Langberg, Nancy Elawabdeh, Samir Pandya, Sarah Talebagha & Bahig M. Shehata (2013) Noniatrogenic Neonatal Gastric Perforation: The Role of Interstitial Cells of Cajal, Fetal and Pediatric Pathology, 32:6, 422–428, DOI: 10.3109/15513815.2013.799248.
100. Sato M, Hamada Y, Kohno M, Ise K, Uchida K, Ogata H, [et al.]. Neonatal gastrointestinal perforation in Japan: a nationwide survey. *Pediatr Surg Int* (2017) 33:33–41. doi:10.1007/s00383-016-3985-z
101. Shaw A, Blanc WA, Santulli TV, [et al.]: Spontaneous rupture of the stomach in the newborn: A clinical and experimental study. *Surgery* 58:561–571, 1965.
102. Shimada M, Kitamura Y, Yokoyama M, [et al.]. Spontaneous stomach ulcer in genetically mast-cell depleted W/W^v mice. *Nature* 1980;283:662–664
103. Shimizu T, Horiuchi T, Hirooka S, [et al.]. Idiopathic gastric rupture in a 3-month-old girl. *Acta Paediatr* 2003;92:628–30.
104. Sohoni A, Wang NE, Dannenberg B. Tension pneumoperitoneum after intussusception pneumoreduction. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23:563–4.
105. St-vil D, Lebovillier G, Luks FI, Bensoussan AL, Blanchard H, Youssef S (1992) Neonatal gastrointestinal perforations. *J Pediatr Surg* 27: 1340–1342.
106. Tan CEL, Keily EM, Agarwal M, [et al.]: Neonatal gastrointestinal perforation. *J Pediatr Surg* 24:888–892, 1989.
107. Tang PMY, Hung JWS, Liu CSW, Leung MWY. An uncommon cause of neonatal gastric perforation: a case report. *H K J Paediatr* (2016) 21:109–12;
108. Tepas JJ, 3rd, Sharma R, Hudak ML, [et al.]: Coming full circle: an evidence-based definition of the timing and type of surgical management of very low-birth-weight (<1000 g) infants with signs of acute intestinal perforation. *J Pediatr Surg* 2006;41:418–422.
109. Terui K, Iwai J, Yamada S, Takenouchi A, Nakata M, Komatsu S, [et al.]. Etiology of neonatal gastric perforation: a review of 20 years' experience. *Pediatr Surg Int* (2012) 28:9–14. doi:10.1007/s00383-011-3003-4.
110. Torihashi S, Ward SM, Sanders KM. Development of c-Kit-positive cells and the onset of electrical rhythmicity in murine small intestine. *Gastroenterology* 1997;112(1):144–155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8978353>.
111. Touloukian RJ. Gastric ischemia: the primary factor in neonatal perforation. *Clin Pediatr (Phila)* 1973;12:219–25.
112. Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses <http://www.prisma-statement.org/>
113. Uetwillera F, Rouillet-Renoleub N, Letouze A, Lardyc H, Salibab E, Labarthe F. Gastric perforation in neonate: a rare complication of birth trauma. *J Ped Surg Case Rep* (2014) 2:212–4. doi:10.1016/j.epsc.2014.03.006.
114. Van Helden DF, Laver DR, Holdsworth J, Imtiaz MS. Generation and propagation of gastric slow waves. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37(4):516–524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19930430>. Accessed July 16, 2012.
115. Wang Z-Q, Xie L, Wu H, Wang Z. Clinicopathological characteristics and potential etiologies of neonatal spontaneous gastric perforation. *Chin J Contemp Pediatr* 2010;4(10):779–782.
116. Ward SM, Sanders KM. Involvement of intramuscular interstitial cells of Cajal in neuroeffector transmission in the gastrointestinal tract. *J Physiol* 2006; 576(Pt 3):675–682. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1890401&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed July 16, 2012.
117. Woo J, Eusterbrock T, Kim S. Intrauterine gastric perforation. *Pediatr Surg Int* (2006) 22:829–31. doi:10.1007/s00383-006-1713-9.
118. Wu J.J., Rothman T.P., Gershon M.D. Development of the Interstitial Cell of Cajal: Origin, Kit Dependence and Neuronal and Nonneuronal Sources of Kit Ligand. *J. Neurosci. Res.* 2000; 59 (3): 384–401.

119. Xia L-N, Wang Z-Q, Wang Z-M, Zhang P. Expression of c-kit and Cx43 in neonates with spontaneous gastric perforation. *Chin J Contemp Pediatr* 2011;13(10):787–789.
120. Yamataka A, Yamataka T, Kobayashi H, Sueyoshi N, Miyano T. Lack of C-KIT+ mast cells and the development of idiopathic gastric perforation in neonates. *J Pediatr Surg* 1999;34:34–7.
121. Yang CY, Lien R, Fu RH, Chu SM, Hsu JF, Lai JY, [et al.] Prognostic factors and concomitant anomalies in neonatal gastric perforation. *J Pediatr Surg* (2015) 50:1278–82. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.04.007.
122. Young AER, Sury MRJ. Spontaneous neonatal gastric perforation. *Pediatr. Anaesth.* 1996; 6: 143–5.
123. Zamir O, Hadary A, Goldberg M, Nissan S (1987) Spontaneous perforation of the stomach in the neonate. *Z Kinderchir* 42: 43–45.

REFERENCES

1. Averin V.I., Svirskii A.A., Anisimova E.V. Spontannyi razryv zheludka u novorozhdennykh // *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa. Prilozhenie*. – 2013: 47–49. (In Russ.)
2. Bairov G.A., Ergashev N.Sh. // *Povrezhdeniya organov bryushnoi polosti i zabryushinnogo prostranstva u novorozhdennykh*. Tashkent: Meditsina, 1986: 14–18. (In Russ.)
3. Baichorov M.M., Bannikov M.Yu., Luk'yanenko E.V., Kersalyan Zh.G. Perforatsiyazheludka u novorozhdennykh // *Sbornik materialov Vsesossiiskoinauchno-prakticheskoi konferentsii Aktual'nye problemy pediatrii i detskoi khirurgii* – Penza 2005: 3–6. (In Russ.)
4. Gorbatyuk O.M., Shatrova K.M., Martynyuk T.V. Morfologicheskaya diagnostika azheludochno-kishechnykh perforatsii u novorozhdennykh detei // *Neonatologiya, khirurgiya i perinatal'naya meditsina*. – 2015. – T. 5, № 3: 62–66. (In Russ.)
5. Karavaeva S.A., Kotin A.N., Levadnev Yu.V., Gorelik Yu.V., Solov'eva O.A. Nekroz zheludka u novorozhdennykh // *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* 2016. Prilozhenie: 83–84. (In Russ.)
6. Mavrin G.N. Razryv zheludka u novorozhdennoy // *Vestnik khirurgii* 1990; № 11: 97. (In Russ.)
7. Minyaev O.S. Spontannyi razryv zheludka u novorozhdennoy rebenka // *Detskaya khirurgiya*. – 2007. – № 1: 48–49. (In Russ.)
8. Muratov I.D. Spontannyye izolirovannyye perforatsii kishechnika u novorozhdennykh s nizkoi massoi tela // *Detskaya khirurgiya*. – 2000. – № 2: 44–45. (In Russ.)
9. Nizyaeva N.V., Marei M.V., Sukhikh G.T., Shchegolev A.I. Interstitial pacemaker cells. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. – 2014; 69(7–8): 17–24. (In Russ.)
10. Podkamenov V. V. Perforatsiya zheludka u novorozhdennykh // *Det. khir.* – 2003. – № 6: 9–11. (In Russ.)
11. Polukonova E.V. Perforatsiya zheludkov u novorozhdennykh // *Materialy kongressa «Sovremennyye tekhnologii v pediatrii i detskoi khirurgii»* Moskva 2004: 487–488. (In Russ.)
12. Rusak P.S., Gusak A.Ya. Perforativnaya yazva zheludka u novo-rozhdennoy // *Det. khir.* – 2003. – № 3: 51–52. (In Russ.)
13. Savina V.A. Sovershenstvovanie sistemy okazaniya meditsinskoi pomoshchi novorozhdennym s khirurgicheskoi patologiei v usloviyakh Severnogo regiona na primere respublik Sakha (Yakutiya) // *Avtoref. dis. ... doc. med. nauk*. Moskva, 2014: 132. (In Russ.)
14. Skobelev V. A., Lapshin V. I. Razryv zheludka u novorozhdennykh // *Det. khir.* – 2004. – № 5: 52. (In Russ.)
15. Sukhostavskaya O.Yu., Osobennosti kliniki i diagnostiki ezo-fagogastrroduodenal'nykh krovotachenii u novorozhdennykh: dis.... kand. med. nauk: Perm', 2005: 19–20. (In Russ.)
16. Shumikhin V.S., Razumovskii A.Yu., Mokrushina O.G., Levit-skaya M.V., Derunova V.I., Shchapov N.F., Gurskaya A.S. Laparoskopiya v lechenii perforatsii zheludka u mladentsev. Tezisy simpoziuma «Peritonit u detei» Astrakhan' 2013: 52 (In Russ.)
17. Ergashev N.Sh., Akmollaev D.S., Shcherbakov L.Yu. Perforatsiya zheludka u novorozhdennoy // *Vestnik khirurgii* 1987; № 70: 116. (In Russ.)
18. Abadir J, Emil S, Nguyen N. Abdominal foregut perforations in children: a 10-year experience. *J Pediatr Surg* (2005) 40:1903–7. doi:10.1016/j.jpedsurg.2005.08.048.
19. Abdullahi LB, Mohammad AM, Anyanwu LJC, Farinyaro AU. Two cases of neonatal gastric perforation. *J Neonatal Surg* (2015) 4(3):34.
20. Amadeo IH, Ashmore HW, Aponte CE: Neonatal gastric perforation caused by congenital defects of the gastric musculature. *Surgery* 47:1011–1017, 1960.
21. Anatol TI, Vilcov NS. Gastrointestinal perforation caused by obstruction in trinidadian neonates. *Int Surg* (2009) 94:111–4.
22. Antabak K, Bogović M, Vuković J, Grizel RJ, Babić VB, Papeš D, [et al.]. Postoperative gastric perforation in a newborn with duodenal atresia. *J Neonatal Surg* (2016) 5:62. doi:10.21699/jns.v5i4.469.
23. Arpit M, Lurstep W, Susil L, Dhruv G. Bananas and neonatal gastric perforation. *J Indian Assoc Pediatr Surg* (2012) 17(2):88–9. doi:10.4103/0971-9261.93979.
24. Asabe K, Oka Y, Kai H, Shirakusa T. Neonatal gastrointestinal perforation. *Turk J Pediatr* (2009) 51:264–70.
25. Aydin M, Deveci U, Taskin E, Bakal U, Kilic M. Percutaneous peritoneal drainage in isolated neonatal gastric perforation. *World J Gastroenterol* (2015) 21:12987–8. doi:10.3748/wjg.v21.i45.12987.
26. Aydin M, Zenciroglu A, Hakan N, Erdogan D, Okumus N, Ipek MS (2011) Gastric perforation in an extremely low birth weight infant recovered with percutaneous peritoneal drainage. *Turk J Pediatr* 53:467–470.
27. Babayigit A, Ozaydin S, Cetinkaya M, Sander S. Neonatal gastric perforations in very low birth weight infants: a single center experience and review of the literature. *Pediatr Surg Int* (2018) 34(1):79–84. doi:10.1007/s00383-017-4205-1.
28. Beckett EAH, RoS, Bayguinov Y, [et al.] Kit signaling is essential for development and maintenance of interstitial cells of Cajal and electrical rhythmicity in the embryonic gastrointestinal tract. *Dev Dyn* 2007;236(1):60–72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16937373>. Accessed July 16, 2012.
29. Bos ME, Wijnen RM, de Blaauw I. Gastric pneumatosis and rupture caused by lactobezoar. *Pediatr Int* (2013) 55:757–60. doi:10.1111/ped.12164.
30. Bruce J, Bianchi A, Doig CM. Gastric perforation in the neonate. *Pediatr. Surg. Int.* 1993; 8: 17–19.
31. Byun J, Kim HY, Noh SY, Kim SH, Jung SE, Lee SC, [et al.]. Neonatal gastric perforation: a single center experience. *World J Gastrointest Surg* (2014) 6:151–5. doi:10.4240/wjgs.v6.i8.151.
32. Chouteau W, Green DW (2003) Neonatal gastric perforation. *J Perinatol* 23:345–347.
33. Chung MS, Kuo CY, Wang JW, et al: Gastric perforation in the neonate: Clinical analysis of 12 cases. *Acta Paed Sin* 35:360–365, 1994.
34. Connelly KP, Shropshire LC, Salzberg A. Gastric rupture associated with prolonged crying in a newborn undergoing circumcision. *Clin Pediatr* 1992;31:560–1.
35. Dickens SV, Guy L, Francois IL, Arie LB (1992) Neonatal gastrointestinal perforation. *J Pediatr Surg* 27:1340–1342.
36. Duran R, Inan M, Vatansever U, Aladag N, Acunas B (2007) Etiology of neonatal gastric perforations: review of 10 years experience. *Pediatr Int* 49:626–630]
37. Duran R, Vatansever U, Aksu B, Acunas B. Gastric pneumatosis intestinalis: an indicator of intestinal perforation in preterm infants with necrotizing enterocolitis? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (2006) 43:539–41. doi:10.1097/01.mpg.0000228109.83616.44.
38. Durham M.M., Ricketts R.R. // *J. Pediatr. Surg.* – 1999. – Vol. 34, N4. – P. 649–651.
39. Ebenezer K, Bose A, Carl S (2007) Neonatal gastric perforation following inadvertent connection of oxygen to the nasogastric feeding tube. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92:F407.

40. Erdogan D. Unusual presentation of gastric perforation in a neonate: subcutaneous emphysema and scrotal pneumatocele. *J Coll Physicians Surg Pak* (2013);303–4. doi:04.2013/JCPSP.303304.
41. Esposito C, Settimi A, Centonze A, Savanelli A, Ascione G, De Marco M, [et al.]. Bochdaleck diaphragmatic hernia, complicated by an antenatal gastric perforation, presenting as a pneumothorax and a perforative peritonitis. *Pediatr Surg Int* (2008) 24:365–9. doi:10.1007/s00383-007-2000-00.
42. Gasparella M, Schiavon G, Bordignon L, Buffo M, Benetton C, Zanatta C, [et al.]. Iatrogenic traumas by nasogastric tube in very premature infants: our cases and literature review. *Pediatr Med Chir* (2011) 33:85–8.
43. Ghribi A, Krichene I, Fekih Hassen A, Mekki M, Belghith M, Nouri A. Gastric perforation in the newborn. *Tunis Med* (2013) 91:464–7.
44. Gluer S, Schmidt AI, Jesch NK, Ure BM. Laparoscopic repair of neonatal gastric perforation. *J Pediatr Surg* 2006;41.
45. Gryboski JD. The swallowing mechanism of the neonate: esophageal and gastric motility. *Pediatrics* 1965;35:445–52.
46. Gupta G, Kumar S, Gupta S, Golhar KB, Deshpande S (2014) Neonatal gastric perforations: are they really spontaneous? *Indian J Surg* 76:319–32;
47. Hall NJ, Ward HC. Lactobezoar with perforation in a premature infant. *Biol Neonate* (2005) 88:328–30. doi:10.1159/000087631.
48. Hassan RAA, Ridzuan AS, Guan TP, Sayed A. Postoperative spontaneous gastric perforation in a ruptured exomphalos: a case report. *J Neonatal Surg* (2016) 5(2):19.
49. He TZ, Xu C, Ji Y, Sun XY, Liu M. Idiopathic neonatal pneumoperitoneum with favorable outcome: a case report and review. *World J Gastroenterol* (2015) 21(20):6417–21. doi:10.3748/wjg.v21.i20.6417.
50. Herbut PA: Congenital defect in the musculature of the stomach with rupture in a newborn infant. *Arch Pathol* 36:191-194, 1943.
51. Holgerson LO: The etiology of spontaneous gastric perforation of the newborn: Areevaluation. *J Pediatr Surg* 15:608-612, 1981.
52. Houck WS, Griffin JA (1981) Spontaneous linear tear of the stomach in the newborn infant. *Ann Surg* 193: 763–768.
53. Hwang S, Park J, Chang S. Clinical review of spontaneous gastric perforation in the newborn. *J Korean Assoc Pediatr Surg* 2003;9:30-4.
54. Hyginus EO, Jideoffor U, Victor M, N OA (2013) Gastrointestinal perforation in neonates: etiology and risk factors. *J Neonatal Surg* 2:30.
55. Iacusso C, Boscarelli A, Fusaro F, Bagolan P and Morini F (2018) Pathogenetic and Prognostic Factors for Neonatal Gastric Perforation: Personal Experience and Systematic Review of the Literature. *Front. Pediatr.* 6:61. doi: 10.3389/fped.2018.0006.
56. Iino S, Horiguchi S, Horiguchi K. Interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal musculature of W(jic) c-kit mutant mice. *J Smooth Muscle Res: Nihon Heikatsukin Gakkai kikanshi.* 2011;47(3–4):111–121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21979409>.
57. Im SA, Lim GY, Hahn ST. Spontaneous gastric perforation in a neonate presenting with massive hydroperitoneum. *Pediatr Radiol* (2005) 35:1212–4. doi:10.1007/s00247-005-1543-2.
58. Ito M, Tamura M, Namba F, Neonatal Research Network of Japan (2017) Role of sex in morbidity and mortality of very premature neonates. *Pediatr Int.* doi: 10.1111/ped.13320.
59. Jactel SN, Abramowsky CR, Schniederjan M, Durham MM, Ricketts RR, Clifton MS, et al. Noniatrogenic neonatal gastric perforation: the role of interstitial cells of Cajal. *Fetal Pediatr Pathol* (2013) 32:422–8. doi:10.3109/15513815.2013.799248.
60. Jawad AJ, Al-Rabie A, Hadi A, Al-Sowailam A, Al-Rawaf A, Abu-Touk B, et al. Spontaneous neonatal gastric perforation. *Pediatr Surg Int* 2002;18:396-9.
61. Jiang Y, Sun BP, Shi LP. Gastric perforation associated with congenital diaphragmatic hernia in a neonate. *Iran J Pediatr* (2013) 23:712–4.
62. Jones TB, Kirchner SG, Lee FA, Heller RM. Stomach rupture associated with esophageal atresia, tracheoesophageal fistula and ventilatory assistance. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 134:675–7.
63. Kara CS, Ilce Z, Celayir S, Sarimurat N, Erdogan E, Yeker D. Neonatal gastric perforation: review of 23 years' experience. *Surg Today* 2004;34:243-5.
64. Kawase Y, Ishii T, Arai H, Uga N. Gastrointestinal perforation in very low-birthweight infants. *Pediatr Int* (2006) 48:599–603. doi:10.1111/j.1442-200X.2006.02282.x
65. Kella N, Suhario AR, Soomro BA, Rath PK, Qureshi MA (2011) Gastric perforation in newborns: analysis of 14 cases. *JLUMHS* 10:3.
66. Khan YA, Akhtar J. Pneumoscrotum: a rare presentation of gastric perforation in a neonate. *APSP J Case Rep* (2010) 1:15.
67. Khan YA, Zamir N. Missed congenital pyloric atresia with gastric perforation in a neonate. *J Neonatal Surg* (2012) 1:32.
68. Kopecky J, Richte V, Podesvova H, Horaoek J (1991) Spontaneous perforation of the stomach in neonates. *Rozhl Chir* 70: 21–25.
69. Korhonen P, Helminen M, Iber T, Abram A, Tammela O. An unexpected cause of gastric perforation in a term-born neonate. Diagnosis: neonatal gastric perforation due to fungal infection. *Acta Paediatr* (2007) 96:600–1. doi:10.1111/j.1651-2227.2006.00227.x;
70. Kshirsagar AY, Vasisth GO, Ahire MD, Kanojiya RK, Sulhyan SR. Acute spontaneous gastric perforation in neonates: a report of three cases. *Afr J Paediatr Surg* (2011) 8:79–81. doi:10.4103/0189-6725.78935.
71. Ksia A, Zitouni H, Zrig A, Laamiri R, Chioukh F, Ayari E. Pyloric atresia: a report of ten patients. *Afr J Paediatr Surg* (2013) 10(2):192–4. doi:10.4103/0189-6725.115054.
72. Kwon H, Lee JY, Namgung JM, Kim DY, Kim SC. Clinical Review of Spontaneous Neonatal Gastric Perforation. *J Korean Assoc Pediatr Surg.* 2017 Dec;23(2):37-41.
73. Lawther S, Patel R, Lall A, Neonatal gastric perforation with tension pneumo-peritoneum, *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, Volume 1, Issue 2, 2013, Pages 14-16, ISSN 2213-5766, <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2013.02.004>.
74. Lee DK, Shim SY, Cho SJ, Park EA, Lee SW. Comparison of gastric and other bowel perforations in preterm infants: a review of 20 years' experience in a single institution. *Korean J Pediatr* (2015) 58:288–93. doi:10.3345/kjp.2015.58.8.288.
75. Lee JJ, Ryu BY, Jang JS, Hwang SM. Two complications of tracheal intubation in a neonate: gastric perforation and lung collapse. *Anesthesiology* (2011) 115:858. doi:10.1097/ALN.0b013e31821b1971.
76. Leger JL, Ricard PM, Leonard C, Piette J (1950) Ulcere gastrique perfore' chez un nouveau-ne'. *Surv Union Med Can* 79: 1277–1280].
77. Leone, Richard J. et al. 'Spontaneous' neonatal gastric perforation: Is it really spontaneous? *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 35, Issue 7, 1066 – 1069.
78. Lin CM, Lee HC, Kao HA, Hung HY, Hsu CH, Yeung CY, [et al.]. Neonatal gastric perforation: report of 15 cases and review of the literature. *Pediatr Neonatol* (2008) 49:65–70. doi:10.1016/S1875-9572(08)60015-7.
79. Mahgoub L, Lilic N, Evans M, Joynt C. Stomach infarction in an ex-premature infant. *BMJ Case Rep* (2014). doi:10.1136/bcr-2013-202814.
80. Mai C, Breysen L, De Hertogh G, Van Raemdonck D, Smet M-H. An unusual presentation of congenital esophageal stenosis due to tracheobronchial remnants in a newborn prenatally diagnosed with duodenal atresia. *J Belg Soc Rad* (2015) 99:43–6. doi:10.5334/jbr-btr.881.
81. Mathur NB, Gupta A. Neonatal zygomycosis with gastric perforation. *Indian Pediatr* (2013) 50:699–701. doi:10.1007/s13312-013-0176-z
82. Meyer JL III: Congenital defect in the musculature of the stomach resulting in spontaneous gastric perforation in the neonatal period. *J Pediatr* 51:416-421, 1957.
83. Miller RA. Observations on the gastric acidity during the first month of life. *Arch Dis Child* 1941;16:22-30.
84. Morsi AH, Omar HR, Osama A, Khodary A. Clinical spectrum of neonates presenting with pneumoperitoneum: a retrospective study. *Afr J Paediatr Surg* (2016) 13:120–4. doi:10.4103/0189-6725.187804.
85. Nguyen H, Lund CH: Exploratory laparotomy or peritoneal drain? Management of bowel perforation in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Neonatal Nurs* 2007;21:50-60.
86. O'Hanlon, Katherine P. (2010) Gastric Rupture with Pneumoperitoneum after Mouth-To-Nose Breathing in an Infant *Journal of Emergency Medicine*, Volume 39, Issue 3, 312 – 315.

87. Ohshiro K, Yamataka A, Kobayashi H, Hirai S, Miyahara K, Sueyoshi N, [et al.]. Idiopathic gastric perforation in neonates and abnormal distribution of intestinal pacemaker cells. *J Pediatr Surg* 2000; 35:673-6.
88. Ohshiro K, Yamataka A, Kobayashi H, [et al.]. Idiopathic gastric perforation in neonates and abnormal distribution of intestinal pacemaker cells. *J Pediatr Surg* 2000;35(5):673-676.
89. Okechukwu EH, Jideoffor U, Modekwe V, Osuigwe AN. Gastrointestinal perforation in neonates: aetiology and risk factors. *J Neonatal Surg.* (2013) 2(3): 30.
90. Pelizzo G, Dubois R, Lapillonne A, Laine X, Claris O, Bouvier R, Chappuis JP (1998) Gastric necrosis in newborns: a report of 11 cases. *Pediatr Surg Int* 13:346-349.
91. Piplani R, Acharya SK, Bagga D. Congenital duodenal obstruction, situs inversus totalis, and gastric perforation in a neonate. *J Neonatal Surg* (2017) 6:35. doi:10.21699/jns.v5i4.463.
92. Radenkovic G, Savic V, Mitic D, [et al.]. Development of c-kit immunopositive interstitial cells of Cajal in the human stomach. *J Cell Mol Med* 2010;14(5):1125-1134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19298525>. Accessed July 25, 2012].
93. Rathod KK, Bawa M, Mahajan JK, Samujh R, Rao KLN. Management of esophageal atresia with a tracheoesophageal fistula complicated by gastric perforation. *Surg Today* (2011) 41:1391-4. doi:10.1007/s00595-010-4460-4.
94. Reyna-Sepulveda F. Neonatal sleeve gastrectomy for multiple gastric perforations: a case report. *J Neonat Surg* (2017) 6:10. doi:10.21699/jns.v5i3.355.
95. Rhim SY, Jung PM. Clinical study of neonatal gastric perforation. *J Korean Assoc Pediatr Surg* 2005;11:123-30.
96. Rijhwano A, Sunil I. Intra thoracic gastric volvulus and perforation in congenital diaphragmatic hernia – a case report. *Perinatology* (2005) 7:156-7.
97. Rosser SB, Clark CH, Elechi EN. Spontaneous neonatal gastric perforation. *J Pediatr Surg* 1982;17:390-4.
98. Sakellaris G, Partalis N, Dede O, Alegakis A, Seremeti C, Korakaki E, Giannakopoulou C (2012) Gastrointestinal perforations in neonatal period. Experience over 10 years. *Pediatr Emerg Care* 28:886-888
99. Samuel Noah Jactel, Carlos R. Abramowsky, Matthew Schniederjan, Megan M. Durham, Richard R. Ricketts, Matthew S. Clifton, Karl M. Langberg, Nancy Elawabdeh, Samir Pandya, Sarah Talebagha & Bahig M. Shehata (2013) Noniatrogenic Neonatal Gastric Perforation: The Role of Interstitial Cells of Cajal, Fetal and Pediatric Pathology, 32:6, 422-428, DOI: 10.3109/15513815.2013.799248.
100. Sato M, Hamada Y, Kohno M, Ise K, Uchida K, Ogata H, [et al.]. Neonatal gastrointestinal perforation in Japan: a nationwide survey. *Pediatr Surg Int* (2017) 33:33-41. doi:10.1007/s00383-016-3985-z
101. Shaw A, BlancWA, Santulli TV, [et al.]. Spontaneous rupture of the stomach in the newborn: A clinical and experimental study. *Surgery* 58:561-571, 1965.
102. Shimada M, Kitamura Y, Yokoyama M, [et al.]. Spontaneous stomach ulcer in genetically mast-cell depleted W/W^v mice. *Nature* 1980;283:662-664.
103. Shimizu T, Horiuchi T, Hirooka S, [et al.]. Idiopathic gastric rupture in a 3-month-old girl. *Acta Paediatr* 2003;92:628-30.
104. Sohoni A, Wang NE, Dannenberg B. Tension pneumoperitoneum after intussusception pneumoreduction. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23:563-4.
105. St-vil D, Lebouthillier G, Luks FI, Bensoussan AL, Blanchard H, Youssef S (1992) Neonatal gastrointestinal perforations. *J Pediatr Surg* 27: 1340-1342.
106. Tan CEL, Keily EM, Agarwal M, [et al.]. Neonatal gastrointestinal perforation. *J Pediatr Surg* 24:888-892, 1989.
107. Tang PMY, Hung JWS, Liu CSW, Leung MWY. An uncommon cause of neonatal gastric perforation: a case report. *H K J Paediatr* (2016) 21:109-12.
108. Tepas JJ, 3rd, Sharma R, Hudak ML, [et al.]. Coming full circle: an evidence-based definition of the timing and type of surgical management of very low-birth-weight (<1000 g) infants with signs of acute intestinal perforation. *J Pediatr Surg* 2006;41:418-422.
109. Terui K, Iwai J, Yamada S, Takenouchi A, Nakata M, Komatsu S, [et al.]. Etiology of neonatal gastric perforation: a review of 20 years' experience. *Pediatr Surg Int* (2012) 28:9-14. doi:10.1007/s00383-011-3003-4.
110. Torihashi S, Ward SM, Sanders KM. Development of c-Kit-positive cells and the onset of electrical rhythmicity in murine small intestine. *Gastroenterology* 1997;112(1):144-155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8978353>.
111. Touloukian RJ. Gastric ischemia: the primary factor in neonatal perforation. *Clin Pediatr (Phila)* 1973;12:219-25.
112. Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses <http://www.prisma-statement.org/>
113. Uetwillera F, Rouillet-Renoleaub N, Letouzeac A, Lardyc H, Salibab E, Labarthe F. Gastric perforation in neonate: a rare complication of birth trauma. *J Ped Surg Case Rep* (2014) 2:212-4. doi:10.1016/j.epsc.2014.03.006.
114. Van Helden DF, Laver DR, Holdsworth J, Imtiaz MS. Generation and propagation of gastric slow waves. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37(4):516-524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19930430>. Accessed July 16, 2012.
115. Wang Z-Q, Xie L, Wu H, Wang Z. Clinicopathological characteristics and potential etiologies of neonatal spontaneous gastric perforation. *Chin J Contemp Pediatr* 2010;4(10):779-782.
116. Ward SM, Sanders KM. Involvement of intramuscular interstitial cells of Cajal in neuroeffector transmission in the gastrointestinal tract. *J Physiol* 2006; 576(Pt 3):675-682. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1890401&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed July 16, 2012.
117. Woo J, Eusterbrock T, Kim S. Intrauterine gastric perforation. *Pediatr Surg Int* (2006) 22:829-31. doi:10.1007/s00383-006-1713-9.
118. Wu J.J., Rothman T.P., Gershon M.D. Development of the Interstitial Cell of Cajal: Origin, Kit Dependence and Neuronal and Nonneuronal Sources of Kit Ligand. *J. Neurosci. Res.* 2000; 59 (3): 384-401.
119. Xia L-N, Wang Z-Q, Wang Z-M, Zhang P. Expression of c-kit and Cx43 in neonates with spontaneous gastric perforation. *Chin J Contemp Pediatr* 2011;13(10):787-789.
120. Yamataka A, Yamataka T, Kobayashi H, Sueyoshi N, Miyano T. Lack of C-KIT⁺ mast cells and the development of idiopathic gastric perforation in neonates. *J Pediatr Surg* 1999;34:34-7.
121. Yang CY, Lien R, Fu RH, Chu SM, Hsu JF, Lai JY, [et al.]. Prognostic factors and concomitant anomalies in neonatal gastric perforation. *J Pediatr Surg* (2015) 50:1278-82. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.04.007.
122. Young AER, Sury MRJ. Spontaneous neonatal gastric perforation. *Pediatr. Anaesth.* 1996; 6: 143 - 5.
123. Zamir O, Hadary A, Goldberg M, Nissan S (1987) Spontaneous perforation of the stomach in the neonate. *Z Kinderchir* 42: 43-45.

Ш.Х. Ганцев¹, М.В. Франц²
**ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ КАК ИНСТРУМЕНТ ПОДДЕРЖКИ
В ПРИНЯТИИ РЕШЕНИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

В настоящее время наблюдается значительный интерес к внедрению искусственного интеллекта в практическое здравоохранение: многие гиганты IT-индустрии, такие как Google, Microsoft, IBM запустили амбициозные крупномасштабные проекты медицинской направленности, основанные на технологиях искусственного интеллекта, кроме того, в ряде развитых стран опубликованы национальные доклады, посвященные использованию искусственного интеллекта в национальных системах здравоохранения.

В работе дается краткий обзор методов и задач искусственного интеллекта и обсуждаются перспективы его применения к диагностике и лечению онкологических заболеваний. Обсуждается прогресс в области автоматического распознавания медицинских изображений. Показано, что искусственный интеллект способен справляться с задачей поиска опухоли и ее метастазов на цифровых микроскопических фотографиях не хуже, чем врач-патологоанатом. Рассматривается возможность применения искусственного интеллекта к задаче диагностики злокачественности опухоли по результатам биопсии. Показано, что эта задача может с высоким уровнем точности решаться с применением различных методов искусственного интеллекта. Обсуждается применение экспертных систем в онкологии. Рассматривается система «Онкологический скрининг», предназначенная для определения группы риска пациента в отношении онкологических заболеваний.

Ключевые слова: искусственный интеллект, онкологические заболевания, диагностика, машинное обучение, распознавание изображений, экспертные системы.

Sh.Kh. Gantsev, M.V. Frants

**ARTIFICIAL INTELLIGENCE AS A TOOL FOR DECISION-MAKING SUPPORT
IN THE DIAGNOSTICS OF ONCOLOGICAL DISEASES**

At present, there is a significant interest in the introduction of artificial intelligence into practical health care. Giants of the IT industry, such as Google, Microsoft, IBM launched ambitious large-scale medical projects based on artificial intelligence technologies. Moreover, national reports, dealing with using artificial intelligence in national health systems, are published in some developed countries.

The paper gives a brief overview of the methods and tasks of artificial intelligence and discusses the prospects for its application to cancer diagnostics and treatment. Progress in automatic recognition of medical images is discussed. Artificial intelligence is shown to be able to cope with the task of finding a tumor and its metastases on digital microscopic photographs even better than the pathologist. The problem of malignant tumor diagnosis based on biopsy results is considered. This problem is shown to be solved with a high level of accuracy using various methods of artificial intelligence. The application of expert systems in oncology is discussed. The system "Oncological screening", designed to determine a patient's risk group for cancer, is considered.

Key words: artificial intelligence, cancer, diagnostics, machine learning, image recognition, expert systems.

Искусственный интеллект (ИИ) представляет собой быстроразвивающийся раздел информатики, посвященный разработке алгоритмов и программ, способных решать интеллектуальные задачи, т.е. задачи, для которых не существует алгоритмов решения, гарантированно приводящих к правильному результату. В настоящий момент в этой области знаний получены значительные результаты, показывающие, что компьютеры способны решать ряд интеллектуальных задач на уровне, близком к человеческому. В частности, речь идет о таких задачах, как распознавание изображений, речи, перевод с одного языка на другой. Эти результаты позволяют рассматривать ИИ как инструмент, способный принести значительную практическую пользу во многих сферах, в том числе и в области медицины и здравоохранения.

С начала XXI века мировые лидеры в области информационных технологий проявляли значительный интерес к разработкам, связан-

ным с использованием ИИ для решения медицинских задач. Так, компания IBM запустила несколько исследовательских проектов, связанных с использованием суперкомпьютера Watson для диагностики и совершенствования схем лечения различных заболеваний, в том числе рака [1]. Компания Microsoft недавно заявила о запуске проекта Microsoft Healthcare NExT, основным направлением которого будет борьба с онкологическими заболеваниями [2]. Компания Google реализует целый ряд проектов медицинской направленности: «умные линзы», в которые будет встроен чип, анализирующий состояние окружающей среды и организма носителя и предоставляющий информацию об угрозах здоровью; распознавание медицинских изображений, Baseline Study – проект сбора генетической и молекулярной информации для составления подробной карты организма и предсказания будущих заболеваний [3].

В настоящее время в развитых странах, в частности в США и Великобритании, инте-

рес к возможностям ИИ проявляется на высоком государственном уровне. В 2017 г. английскими учёными опубликован доклад под названием «Искусственный интеллект в национальной системе здравоохранения Великобритании» [4], в США в декабре 2017 г. группа ведущих американских технологических ученых JASON опубликовала отчет «Искусственный интеллект для здоровья и здравоохранения» [5]. В обеих работах обсуждается использование ИИ для обеспечения высококвалифицированной медицинской помощи широким слоям населения.

В данной работе дается краткий обзор задач и методов ИИ, также приводится обзор работ, посвященных использованию ИИ в области диагностики онкологических заболеваний.

Задачи и методы искусственного интеллекта

Можно выделить несколько задач ИИ, представляющих значительный интерес с точки зрения их приложения к медицинской проблематике:

- распознавание образов – это специфический класс задач, исходными данными для которых является набор изображений. Требуется создать программу, способную определить, есть ли определенный объект на изображении и где он расположен. Наглядным примером успешного решения медицинской проблемы методами ИИ является диагностика диабетической ретинопатии по цифровой фотографии сетчатки глазного дна [6]. В области распознавания образов в основном применяются искусственные нейросети, которые представляют собой метод ИИ, основная идея которого состоит в построении системы, подобной по своему строению головному мозгу человека;

- машинное обучение, или обучение по прецедентам. Общая постановка задачи машинного обучения состоит в том, чтобы по большому набору частных случаев наблюдения объектов реконструировать зависимость между их характеристиками. Например, по базе данных пациентов требуется создать систему, способную спрогнозировать результат лечения в зависимости от индивидуальных характеристик пациента и его заболевания. Область машинного обучения весьма широка и включает большое количество разных методов, начиная от методов математической статистики до нейронных сетей;

- экспертные системы. Идея экспертных систем состоит в создании программы, имитирующей работу квалифицированного эксперта некоторой предметной области при

принятии решений. Этот подход также весьма применим в медицинской сфере: например, требуется создать систему, способную провести опрос пациента и на основании его ответов определить риск развития определенного заболевания. В отличие от предыдущей задачи, «исходными данными» здесь является группа медицинских специалистов, способных объяснить, как они оценивают риск развития заболевания, т.е. какие данные собирают и как принимают решение в зависимости от полученных данных. Область экспертных систем также весьма обширна и включает много способов формализации знаний экспертов, включая продукционные правила, нечеткую логику, семантические сети и т.п.

Искусственный интеллект в области диагностики онкологических заболеваний

Распознавание изображений с помощью ИИ

Создание программ автоматического распознавания медицинских изображений является амбициозной задачей в связи с тем, что даже человеческий интеллект с этим классом задач справляется с трудом. Известно, например, что требуются годы и годы практики, чтобы стать квалифицированным патологоанатомом, способным с высокой точностью диагностировать опухолевые ткани. И даже в этом случае уровень согласия в диагнозах патологоанатомов для некоторых видов рака молочной железы составляет только 48%, схожий уровень – и в диагностике рака простаты [7].

Значительный прогресс в области распознавания медицинских изображений был достигнут сравнительно недавно в связи с изобретением быстрых графических процессоров, давших возможность строить и обучать нейросети с большим количеством слоев [7]. В данном обзоре приводятся результаты применения этой технологии к задаче автоматического распознавания и локализации опухоли и ее метастазов на цифровых микроскопических фотографиях. Данный проект реализован в компании Google [7].

Постановка задачи состояла в следующем: разработать программу, способную по цифровой микроскопической фотографии размером 1000000×1000000 пикселей определить, содержится ли на изображении опухоль и, если содержится, указать ее месторасположение. Минимальный размер диагностируемой опухоли 100×100 пикселей.

Исходные данные: для обучения и тестирования нейросети использовался набор фотографий Camelion 16 dataset, содержащий 400 микроскопических фотографий тканей

лимфоузлов: 270 слайдов с описанием, использовавшихся для обучения нейросети, и 130 слайдов для ее тестирования. На слайдах содержались как макроопухоли (размером более 2000 μm), так и микроопухоли (размером более 200 μm и менее 2000 μm). Дополнительно для оценки точности диагностики исследователи оцифровали еще 110 фотографий тканей лимфатических узлов (57 из которых содержали опухоли), полученных от 20 пациентов. Для сравнения способностей человеческого и искусственного интеллекта тестовый набор анализировался квалифицированным патологоанатомом.

Результаты: лучший вариант обученной нейросети правильно идентифицировал 92,4% опухолей на тестовом наборе слайдов, при этом патологоанатом (человек) только 73,3%. Как видно из приведенных данных, этот результат свидетельствует о том, что ИИ в данной задаче справился даже лучше, чем человеческий.

Интересно и происхождение набора данных Camelyon 16 dataset. Дело в том, что Camelyon – это своего рода чемпионат IT-специалистов, занимающихся проблемой автоматической диагностики опухолей на цифровых микроскопических фотографиях [8]. Чемпионат проводится ежегодно. Командам специалистов предлагается набор цифровых микроскопических фотографий для обучения и тестирования нейросетей. Выигрывает та команда, чья нейросеть верно обнаружит максимальное количество опухолей на тестовом наборе снимков. В 2016 г., когда использовался набор данных Camelyon 16 dataset, первое место заняла команда «Harvard Medical School and MIT» (США), второе место – EXB Research and Development co. (Германия), третье место – независимый участник из Германии. Отметим, что география участников чемпионата весьма широка. В разные годы в нем принимали участие команды из разных стран: США, Германия, Великобритания, Турция, Финляндия, Белоруссия, Китай, Япония. К сожалению, команды из нашей страны ни разу не участвовали в том чемпионате.

Машинное обучение в диагностике онкологических заболеваний

Внедрение информационных систем в здравоохранение обеспечило накопление большого объема медицинских данных в электронном виде, т.е. в виде, пригодном для обработки. Это открывает возможности использования накопленных данных для улучшения алгоритмов диагностики и лечения различных заболеваний, в том числе онкологических.

Приведем пример задачи онкологической проблематики, в рамках которой специалисты по ИИ исследуют способности алгоритмов машинного обучения.

Задача: разработать программу, по результатам биопсии определить, является ли опухоль злокачественной или доброкачественной.

Исходные данные: для обучения и тестирования использовался набор результатов биопсии ткани молочной железы пациенток госпиталя г. Висконсин (США). Набор данных собран в 1990 г. и находится в свободном доступе на сайте госпиталя [9], чтобы исследователи в области ИИ могли оценивать и сравнивать эффективность своих программ и алгоритмов. Набор включает девять характеристик клеток ткани молочной железы (толщина скопления, однородность размера клеток, однородность формы клеток, краевая адгезия, размер одиночных эпителиальных клеток, голое ядро, бледность хроматина, нормальность ядрышек, митозы) и одну переменную, фиксирующую доброкачественность или злокачественность опухолевой ткани. Все характеристики клеток преобразованы из исходных данных таким образом, что варьируют в пределах от 1 до 10. Набор включает 699 результатов биопсии, из которых 16 являются неполными (т.е. некоторые значения в них пропущены). Обычно эти 16 случаев исключаются из анализа, оставшиеся 683 случая используются для обучения и тестирования классифицирующего алгоритма. В этих 683 случаях 444 случая – ткани с доброкачественными опухолями, 239 случаев – ткани со злокачественными опухолями. Для обучения использовались 200 случаев с доброкачественной опухолью и 200 случаев со злокачественной опухолью. Оставшиеся 283 случая используются для тестирования качества обученного алгоритма.

Таблица
Качество классификации, созданных различными методами машинного обучения по описанному выше набору данных

Метод	Точность классификации правильно классифицированных случаев по тестовому набору, %
CNN (комбинированная нейронная сеть)	97,81
RNN (вероятностная нейронная сеть)	98,91
MLPNN (многослойный перцептрон)	91,92
SVM (метод опорных векторов)	99,64
ANFIS (адаптивный нейронечеткий метод)	98,58

Результаты: в связи с тем, что база данных находится в свободном доступе, разные

исследователи используют разные подходы для создания классифицирующего алгоритма. Достигнутое с использованием разных алгоритмов качество классификации приведено в таблице [10].

Как видно из приведенной таблицы, удается достичь весьма высокой точности классификации, причем с использованием различных подходов.

Экспертные системы в онкологии

Идея создания систем, имитирующих принятие решения квалифицированным врачом, была воспринята как очень перспективная давно. Достаточно сказать, что один из самых ранних примеров успешной разработки в области экспертных систем имел медицинскую направленность. Еще в 60-х годах XX века были создана система MYCIN [11], спроектированная для диагностирования бактерий, вызывающих тяжелые инфекции, такие как бактериемия и менингит, а также для рекомендации необходимого количества антибиотиков в зависимости от массы тела пациента. Название системы происходит от суффикса «-мицин», часто встречающегося в названиях антибиотиков. Также MYCIN использовалась для диагностики заболеваний свертываемости крови. База знаний системы составляла около 600 правил, после запуска система задавала пользователю (врачу) набор простых вопросов, а затем предоставляла список диагнозов, отсортированный по степени их вероятности и их обоснование (то есть список вопросов и правил, которые привели программу к именно такому ранжированию диагнозов), а также рекомендовала курс лечения.

Более современный пример разработки экспертной системы – это программный комплекс «Онкологический скрининг», разработанный на кафедре онкологии Башкирского государственного медицинского университета [12].

Постановка задачи: система должна осуществить опрос пациента и по его результатам определить его группу риска в отношении определенного онкологического заболевания, а также обосновать свое решение.

Исходные данные: при разработке системы в качестве экспертов привлекались врачи Республиканского онкологического диспансера и сотрудники кафедры онкологии Башкирского государственного медицинского университета, которые разрабатывали алгоритм логического опроса пациента и правила определения группы риска

Результаты: система «Онкологический скрининг» осуществляет определение группы риска в отношении 26 онкологических заболеваний, база вопросов содержит 233 вопроса, база правил – 301 правило вывода. Для оценки эффективности экспертная система была апробирована на базе онкологического диспансера Республики Башкортостан. В исследование было включено 274 человека, обратившихся в поликлинику, из них находящиеся на стационарном лечении в онкологическом диспансере и практически здоровые. Доля пациентов, у которых группа риска, присвоенная экспертной системой, совпадала с группой риска, присвоенной врачом-онкологом, составила 76,8%.

Заключение

Приведенный анализ указывает на значительный потенциал ИИ в области диагностики и лечения онкологических заболеваний. Особенно впечатляющими выглядят успехи в области распознавания медицинских изображений. Представляется, что внедрение систем ИИ в медицинскую практику будет способствовать повышению точности диагностики, снижению нагрузки врачей и уменьшению стоимости диагностики и лечения.

Сведения об авторах статьи:

Ганцев Шамиль Ханафиевич – д.м.н., профессор зав. кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)248-40-58. E-mail: prfg@mail.ru.

Франц Марина Валерьевна – к.т.н., доцент кафедры экономики предпринимательства ФГБОУ ВО УГАТУ. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. К. Маркса, 12. E-mail: tan-Marina@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Watson: искусственный интеллект IBM пять лет спустя [Электронный ресурс] / И.Хель // Hi-News.ru. – 2016. URL: <https://hi-news.ru/medicina/watson-iskusstvennyj-intellekt-ibm-pyat-let-spustya.html> (дата обращения 17.05.2018).
2. How Microsoft's top scientists have built a big business in hacking healthcare – and helped a lot of people along the way [Электронный ресурс] / M. Weinberger // Business Insider. – 2018. URL: <http://www.businessinsider.com/peter-lee-microsoft-research-healthcare-next-interview-2018-2> (дата обращения 17.05.2018).
3. Google is going to collect information to try and figure out the perfectly healthy human [Электронный ресурс] / K. Levy // Business Insider. – 2014. URL: <http://www.businessinsider.com/google-baseline-study-2014-7> (дата обращения 17.05.2018).
4. Thinking on its own: AI in the NHS [Электронный ресурс] / E. Harwich, K. Laycock // Reform. – 2018. URL: <http://www.reform.uk/publication/thinking-on-its-own-ai-in-the-nhs/> (дата обращения 17.05.2018).
5. Artificial Intelligence for Health and Health Care [Электронный ресурс] / JASON The MITRE Corporation // – 2017. URL: https://www.healthit.gov/sites/default/files/jsr-17-task-002_aiforhealthandhealthcare12122017.pdf (дата обращения 17.05.2018).
6. Google's DeepMind AI to use 1 million NHS eye scans to spot diseases earlier [Электронный ресурс] / Glyn Moody // ARSTECHNICA. – 2016. URL: <https://arstechnica.com/information-technology/2016/07/googles-deepmind-ai-to-use-1-million-nhs-eye-scans-to-spot-common-diseases-earlier/> (дата обращения 17.05.2018).

7. Yun Liu Detecting Cancer Metastases on Gigapixel Pathology Images / Yun Liu, Krishna Gadepalli, Mohammad Norouzi, George E. Dahl, Timo Kohlberger, Aleksey Boyko, Subhashini Venugopalan, Aleksei Timofeev, Philip Q. Nelson, Greg S. Corrado, Jason D. Hipp, Lily Peng, Martin C. Stumpe. – eprint arXiv:1703.02442. – 03/2017.
8. Сайт чемпионата среди IT-команд по обнаружению метастазов рака в лимфатических узлах [Электронный ресурс] URL: <https://camelyon16.grand-challenge.org/> (дата обращения 17.05.2018).
9. UCI Machine Learning Repository: Datasets [Электронный ресурс]. URL: <http://archive.ics.uci.edu/ml/machine-learning-databases/breast-cancer-wisconsin/> (дата обращения 17.05.2018).
10. Manisha Arora Neuro-Fuzzy Expert System for Breast Cancer Diagnosis / Manisha Arora, Dinesh Tagra // ICACCI'12, August 3-5, Chennai, T Nada, India.
11. Bruce G. Buchanan Rule Based Expert Systems: The MYCIN Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project / Bruce G. Buchanan, Edward H. Shortliffe // Addison-Wesley Publishing Company. – 1984.
12. Информатизация онкологического скрининга и предиктивный статус лиц, входящих в группу онкологического риска: учебное пособие / Ш.Х. Ганцев, А.Б. Полетаев, К.Ш. Ганцев, М.В. Франц, Ш.Р. Кзыргалин. – Уфа: Мир печати, 2018. – 120 с.

REFERENCES

1. Watson: iskusstvennyi intellekt IBM pyat' let spustya [Electronic resource] / I.Khel' // Hi-News.ru. – 2016. URL: <https://hi-news.ru/medicina/watson-iskusstvennyi-intellekt-ibm-pyat-let-spustya.html> (application date 17.05.2018).
2. How Microsoft's top scientists have built a big business in hacking healthcare — and helped a lot of people along the way [Electronic resource] / M. Weinberger // Business Insider. – 2018. URL: <http://www.businessinsider.com/peter-lee-microsoft-research-healthcare-next-interview-2018-2> (application date 17.05.2018).
3. Google is going to collect information to try and figure out the perfectly healthy human [Electronic resource] / K. Levy // Business Insider. – 2014. URL: <http://www.businessinsider.com/google-baseline-study-2014-7> (application date 17.05.2018).
4. Thinking on its own: AI in the NHS [Electronic resource] / E. Harwich, K. Laycock // Reform. – 2018. URL: <http://www.reform.uk/publication/thinking-on-its-own-ai-in-the-nhs/> (application date 17.05.2018).
5. Artificial Intelligence for Health and Health Care [Electronic resource] / JASON The MITRE Corporation // – 2017. URL: https://www.healthit.gov/sites/default/files/jsr-17-task-002_aiforhealthandhealthcare_12122017.pdf (application date 17.05.2018).
6. Google's DeepMind AI to use 1 million NHS eye scans to spot diseases earlier [Electronic resource] / Glyn Moody // ARSTECHNICA. – 2016. URL: <https://arstechnica.com/information-technology/2016/07/googles-deepmind-ai-to-use-1-million-nhs-eye-scans-to-spot-common-diseases-earlier/> (application date 17.05.2018).
7. Yun Liu Detecting Cancer Metastases on Gigapixel Pathology Images / Yun Liu, Krishna Gadepalli, Mohammad Norouzi, George E. Dahl, Timo Kohlberger, Aleksey Boyko, Subhashini Venugopalan, Aleksei Timofeev, Philip Q. Nelson, Greg S. Corrado, Jason D. Hipp, Lily Peng, Martin C. Stumpe. – eprint arXiv:1703.02442. – 03/2017.
8. Saitchampionat среди IT-команд по обнаружению метастазов рака в лимфатических узлах [Electronic resource] URL: <https://camelyon16.grand-challenge.org/> (application date 17.05.2018).
9. UCI Machine Learning Repository: Datasets [Electronic resource]. URL: <http://archive.ics.uci.edu/ml/machine-learning-databases/breast-cancer-wisconsin/> (application date 17.05.2018).
10. Manisha Arora Neuro-Fuzzy Expert System for Breast Cancer Diagnosis / Manisha Arora, Dinesh Tagra // ICACCI'12, August 3-5, Chennai, T Nada, India.
11. Bruce G. Buchanan Rule Based Expert Systems: The MYCIN Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project / Bruce G. Buchanan, Edward H. Shortliffe // Addison-Wesley Publishing Company. – 1984.
12. Информатизация онкологического скрининга и предиктивный статус лиц, входящих в группу онкологического риска: учебное пособие / Ш.Х. Ганцев, А.Б. Полетаев, К.Ш. Ганцев, М.В. Франц, Ш.Р. Кзыргалин. Уфа: Мир печати, 2018. 120 с.

УДК-616.89

© Коллектив авторов, 2018

Р.Р. Шарафиев¹, А.Р. Асадуллин¹, В.Л. Юлдашев¹,
А.В. Анцыборов², Л.В. Лямина³, Э.А. Ахметова¹

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ/ГИПЕРАКТИВНОСТИ.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

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

²Медицинский центр «Альфа-Центр Здоровья», г. Ростов-на-Дону

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный педагогический университет
им. М. Акмуллы», г. Уфа

Распространенность синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ), являющегося одним из заболеваний ЦНС, требующих повышенного внимания профессионального сообщества, в популяции составляет 5%. Проведенные клинические семейные исследования свидетельствуют о возможности наследования СДВГ. В результате исследований успешно идентифицированы локусы ассоциированные с СДВГ. Изучение эндофенотипов с помощью методов нейровизуализации и нейropsychологии, наряду с усовершенствованными методами статистики, позволяют выявить ранее не исследованные полиморфные варианты ряда генов, ассоциированных с этиологией заболевания. Исследование генов риска СДВГ предоставляет нам инструменты для прогнозирования возникновения заболевания, оценки тяжести симптомов клинической картины и оптимизации лечения.

Ключевые слова: СДВГ, молекулярная генетика, наследственность, эндофенотип.

R.R. Sharafiev, A.R. Asadullin, V.L. Yuldashev,
A.V. Antsyborov, L.V. Lyamina, E.A. Akhmetova

GENETIC PECULIARITIES OF ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD). UPDATE STATUS OF THE PROBLEM

In the population, the prevalence of ADHD is up to 5%. The problem of ADHD requires increased attention of the professional community. Previous clinical family studies show that ADHD can be inherited, they are found in our DNA and can be passed on. Currently, the loci associated with ADHD are identified. The study of endophenotype using methods of neurovisualisation and neuropsychology, along with improved statistical methods, allows to reveal non studied before polymorphic variants of a set of genes associated with the etiology of the disease. The study of ADHD risk genes provides us with tools for predicting the occurrence of the disease, assessing the severity of symptoms in the clinic picture, and optimizing treatment.

Key words: ADHD, molecular genetics, heredity, endophenotype.

Расстройство дефицита внимания / гиперактивности является относительно распространенной патологией, возникающей в детском возрасте, которая характеризуется хроническим течением, наличием различных нейropsychических нарушений, нарушением внимания, импульсивностью, гиперактивностью [3]. Устойчивым мнением является, что СДВГ – это преимущественно расстройство детского возраста, симптомы которого нивелируются в период полового созревания. Нарушения внимания, импульсивность, повышенный уровень тревоги, эмоциональные нарушения у взрослых пациентов являются не отражением СДВГ, а иными «неспецифическими» нарушениями, которые вторичны по отношению к другим видам патологии. Методологическая задача была решена, когда стали проводиться исследования детей с СДВГ, при длительном катамнестическом наблюдении, вплоть до взрослого возраста, что позволило оценить распространенность СДВГ у взрослых в пределах от 2,5 до 4,9% [15,40]. Клинические исследования доказывают, что особенности течения СДВГ у взрослых отличаются от «типичных» проявлений СДВГ у детей. У взрослых пациентов менее выражены симптомы гиперактивности и импульсивности, при этом больший удельный вес составляют симптомы нарушенного внимания. Частота коморбидности с психическими и поведенческими расстройствами также увеличивается с возрастом [1,2,19]. Отсутствие соответствующих возрасту клинических критериев замедляет диагностические возможности СДВГ с проведением генетических исследований. Однако широкий спектр полноформатных исследований показывает необходимость продолжения изучения патогенеза данного заболевания, в том числе и с молекулярно-биологической точки зрения.

Семейные и двойные исследования СДВГ в детском возрасте, демонстрируют высокую наследуемость в среднем около 70-80% [7,14]. Однако на сегодняшний день проведено мало исследований, в рамках которых изучались генетические и этиологические факторы, связанные с развитием заболевания и экстраполяцией данных во взрослый период. В то же

время длительные исследования близнецов демонстрируют, что стержневая симптоматика СДВГ у детей допубертата обусловлена общими генетическими влияниями [43]. Можно предположить, что «стабильные» генетические эффекты будут иметь продолжение и после пубертатного периода, однако на сегодняшний день существует лишь несколько исследований, посвященных этому вопросу. Генетические исследования СДВГ начались с постулата о том, что симптомы гиперактивности имеют тенденцию к накоплению в семьях, где есть пациенты с данным расстройством [32]. Современные семейные исследования продемонстрировали, что СДВГ от других заболеваний отличается так называемой семейной кластеризацией как внутри одной семьи, так и между поколениями. Так, высокая распространенность СДВГ отмечалась среди родителей, братьев и сестер и их детей [5,13]. В некоторых работах отмечен повышенный риск развития СДВГ (57%) у детей взрослых пациентов с диагнозом СДВГ [6]. Риск развития СДВГ среди братьев и сестер пациентов с установленным СДВГ составляет 15%. [30]. Проспективное четырехлетнее исследование подростков мужского пола продемонстрировало, что распространенность СДВГ значительно выше среди родителей, братьев и сестер полнородных сиблингов с клиникой СДВГ по сравнению с родственниками пробандов с тем же синдромом [6]. Таким образом, риск развития СДВГ оказывается выше среди родственников первой степени пробандов с СДВГ. Клинические проявления заболевания и степень выраженности симптомов у данной группы пациентов сохраняются в подростковом и в зрелом возрасте. Данные показатели выше по сравнению с родственниками пробандов с СДВГ, достигших взрослого возраста [25]. При исследовании усыновленных детей было установлено, что СДВГ передается только биологическим родственникам [12,39,40]. В выборке из 345 ветеранов армии США в 41% случаев ретроспективно были зарегистрированы симптомы СДВГ в детском возрасте. В голландском исследовании у взрослых пациентов (в возрасте

41 год – 58 лет), имевших в детском возрасте диагноз СДВГ, проблемы с нарушением внимания выявлены у 24-40%. Исследование 4245 пациентов из Голландии в возрасте 18-30 лет показало, что «активные» симптомы СДВГ наблюдались в 8,3 % случаев [11,15,31,43]. В рамках проведенных исследований установлено, что гендерных различий в оценках наследуемости не наблюдается. При оценке генетической корреляции (доля общих генетических эффектов) 60-70% приходится на симптомы нарушенного внимания, гиперактивности, импульсивности [17]. Довольно часто СДВГ сопровождается признаками сочетанных заболеваний: тревогой, депрессией, аддиктивной патологией [1]. Приведенные выше «фенокопии» увеличивают погрешность измерения генетической составляющей при СДВГ и уменьшают цифры наследуемости заболевания. Шведское исследование близнецов выявило, что дефицит внимания у пациентов в возрасте 19-20 лет находится в пределах 78% при условии объединения данных самоотчетов пациентов и

опросов родителей. Если оценивать только имеющиеся клинические проявления СДВГ, то наследуемость составляет 48% [28]. В отсутствие достаточных исследований по данному вопросу можно предположить, что генетические исследования с использованием семейных методов позволяют оценить наследование синдрома СДВГ.

Поисковые данные NCBI PubMed по генетическим исследованиям СДВГ, позволили нам отобрать для анализа 46 публикаций по данной теме, большинство которых посвящены клинической картине заболевания у пациентов. В основном изучались одиночные (в некоторых исследованиях несколько) полиморфизмы дофаминергических и серотонинергических генов [41]. Сводные данные представлены в нижеследующей таблице. Однако следует отметить, что в рамках большинства исследований не было обнаружено убедительных доказательств ассоциации, обозначенных в таблице генов с СДВГ у взрослых пациентов [10,18,21,22,33,37].

Таблица

Генетические ассоциации факторов риска СДВГ у взрослых пациентов

Ген	Исследуемый полиморфизм	Метод исследования	Исследованные образцы	Результаты	Источник
1	2	3	4	5	6
SLC6A4/5-HTT	5-HTTLPR	Случай, контроль	30 алкоголиков, с диагнозом СДВГ. Пациенты с антисоциальным расстройством личности, в сравнении с алкоголиками без коморбидности с СДВГ составившие контрольную группу	Ассоциаций с СДВГ не выявлено	Johann et al. [21]
SLC6A4/5-HTT	5-HTTLPR	Случай, контроль	312 пациентов и 236 пациентов контрольной группы	Ассоциаций с СДВГ не выявлено; формальная ассоциация с симптомами нарушенного внимания, более высокая частота возникновения наркотической зависимости	Grevet et al. [18]
SLC6A4/5-HTT	5-HTTLPR	Случай, контроль	85 алкоголиков, из них 32,9% с диагнозом СДВ	Ассоциаций с СДВГ не выявлено	Kim et al. [23]
SLC6A4/5-HTT	5-HTTLPR	Регрессивный анализ	184 человека проходили лечение у психиатра. Процент СДВГ у взрослых пациентов не указан	L / L-генотип связан с фармако-резистентным типом СДВГ ($P = 0,047$); носители одного S-аллеля более чувствительны к неблагоприятным условиям окружающей среды, чем носители L/L ($P = 0,025$)	Retz et al. [35]
SLC6A4/5-HTT	5-HTTLPR; rs25531 в LPR	Регрессивный анализ	110 случаев	Аллель L демонстрировал высокую степень ассоциации с СДВГ, особенно в отношении аффективных нарушений ($P = 0,002$); у пациентов, рано заболевших, аллель L демонстрировал «защитный эффект» в сравнении с S-аллелем ($P = 0,003$)	Muller et al. [33]
SLC6A4/5-HTT	5-HTTLPR и семь тегов-SNP в образцах; 5-HTTLPR и один SNP в метаанализе	Случай, контроль	448 пациентов и 580 пациентов контрольной группы, 1894 пациента и 1977 пациентов контрольной группы в метаанализе	Ассоциация с rs140700 ($P = 0,00084$, у женщин) и S-аллелью 5-HTTLPR ($P = 0,06$); S-аллель, связанный с СДВГ у взрослых при $P = 0,06$ и при репликации. Потенциальные результаты для редких вариантов	Landaas et al. [26]
SLC6A4/5-HTT	5-HTTLPR	Регрессивный анализ, реакции типа ген-среда	123 случая СДВГ у взрослых и 183 пациента с расстройствами личности	Отсутствие связи с СДВГ у взрослых. Отсутствие эффектов $G \times E$	Jacob et al. [20]

1	2	3	4	5	6
SLC6A4/5-HTT	5-HTTLPR	Регрессия Кокса/модель пропорциональных рисков	Пациенты с СДВГ и члены их семей (n = 563)	Отсутствие связи с 5-HTT	Biederman et al. [6]
SLC6A4/5-HTT, TPH2	5-HTTLPR в SLC6A4 / 5-HTT, rs1843809 в TPH2	Анализ дисперсии. Сравнение пациентов с аутизмом и СДВГ с коморбидными расстройствами употребления ПАВ	49 пациентов детского возраста с СДВГ, и 61 взрослый пациент с СДВГ	Переход G-аллеля TPH2 rs1843809 и L-аллеля 5-HTTLPR – это редкий случай при СДВГ у детей в сравнении с взрослыми пациентами с СДВГ (P = 0,041 и 0,04 соответственно)	Sizoo et al. [41]
HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR1E, HTR1F, HTR2A, HTR2B, HTR2C, HTR3A, HTR3B, HTR4, HTR5A, HTR6, HTR7, SLC6A4/5-HTT, TPH1, DDC, MAOA, MAOB	132 tag-SNPs	Случай, контроль	188 человек взрослых с СДВГ (263 ребенка). 400 человек контрольной группы	DDC: связан с СДВГ у взрослых (самый низкий P = 00053, OR 2.17) и детским СДВГ; MAO типа B: связан у взрослых с СДВГ (самый низкий P = 0,0029, OR 1,9); HTR2A- связь с комбинированным типом СДВГ у взрослых (самая низкая P = 0,0036, OR 1,63) и у детей	Ribases et al. [37]
HTR2C	Cys23Ser	Случай, контроль	30 (из 314) больных алкоголизмом с диагнозом СДВГ и анти-социальным расстройством личности. Контрольная группа – пациенты с алкоголизмом без коморбидной патологии	Ассоциаций не выявлено	Johann et al. [21]
HTR2A	102T> C	Регрессионный анализ	203 здоровых добровольца, опрошенных с помощью шкалы ASRS для взрослых пациентов с СДВГ	Ассоциация аллеля C с гиперактивностью / импульсивностью (P = 0,020) и общей шкалой ASRS (P = 0,042), наивысшие оценки в генотипе T / T	Reuter et al. [36]
HTR2A	rs6314 (His452Tyr)	Регрессионный анализ, учитывающий жизненные события и личностные факторы	110 случаев	Ассоциаций генов, влияющих на тяжесть СДВГ, не выявлено	Muller et al. [33]
HTR1A	rs6295	Регрессионный анализ, реакции типа ген-среда	123 случая СДВГ у взрослых; 183 пациента, страдающих расстройствами личности (контрольная группа)	Малый риск возникновения тревожных расстройств у взрослых с диагнозом СДВГ (P = 0,016)	Jacob et al. [20]
TPH2	rs4570625	Регрессионный анализ, реакции типа ген-среда	123 взрослых пациента с СДВГ и 183 пациента, страдающих расстройствами личности (контрольная группа)	Отсутствие связи со взрослым СДВГ, отсутствие эффектов G×E	Jacob et al. [20]
TPH2/TPH1	rs17794760	Регрессивный анализ; мета-анализ	1636 случаев, 1923 человека (контрольная группа в метаанализе)	TPH1: номинальная ассоциация для rs17794760; TPH2: нет ассоциации	Johansson et al. [22]
SLC6A2/NE T1	rs998424 (интрон 9)	ANOVA (анализ дисперсии, качественный и количественный, FBAT – семейный тест ассоциации)	128 случаев семейной заболеваемости (ребенок+2 взрослых)	Ассоциаций генов не выявлено	De Luca et al. [10]
SLC6A2/NE T1	rs5569, rs998424, rs2242447	Регрессивный анализ	184 человека наблюдались у психиатра. Частота СДВГ у взрослых пациентов не указана	Отсутствие ассоциации с СДВГ. Отсутствие реакций типа ген-среда. Формальная связь с СДВГ по балльной оценке, по шкалам в комбинации двух гаплотипов SLC6A4 и COMT	Retz et al. [35]
SLC6A2/NE T1	rs998424 (интрон 9)	Регрессивный анализ	110 случаев	Ассоциаций не выявлено	Muller et al. [33]
ADRA2A	rs1800544, rs1800544, rs553668	Случай, контроль	403 случая, 232 человека контрольной группы	Ассоциаций не выявлено	de Cerqueira et al. [9]
ADRA2C	(TG) n 15 kb	Неравновесный тест на передачу (TDT)	128 случаев семейной заболеваемости (ребенок+2 взрослых)	Отсутствие ассоциации (аллели TG 16 и TG 17)	De Luca et al. [10]

продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
NGF, BDNF, NTF3, NTF4/5, CNTF, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NGFR, CNTFR	183 teta-SNP	Случай, контроль	216 взрослых (330 детей), 546 человек контрольной группы	Гаплотипная ассоциация с одним маркером, CNTFR у взрослых (самая низкая $P = 0,0077$, $OR = 1,38$) и у детей с СДВГ	Ribases et al. [37]
NTF3, NTRK2, NTRK3, BDNF, NGFR	NTF3 rs6332 и rs4930767, NTRK2 rs1212171, NTRK3 rs1017412, BDNF rs6265 (Val66Met), p75(NTR) rs2072446	Регрессивный анализ	143 пациента (мужчины) направлены на обследование к психиатру. Частота СДВГ у взрослых пациентов не известна	Экзонный вариант NTF3 (rs6332) продемонстрировал формальную тенденцию к увеличению, коррелируя со шкалой оценки Wender-Utah (WURS-k) ($P = 0,05$) и баллами по Интервью Вендера-Реймфера для СДВГ у взрослых ($P = 0,03$)	Conner et al. [8]
BDNF	rs6265 (Val66Met)	Случай, контроль, метаанализ, регрессионный анализ	1445 случаев и 2247 человек контрольной группы	Ассоциаций не выявлено	Sanchez-Mora et al. [38].
BDNF	rs6265, rs4923463, rs2049045, rs7103411	Регрессионный анализ, учитывающий события жизни и личностные факторы	110 случаев	Ассоциаций генов, влияющих на тяжесть течения СДВГ, не выявлено	Mulleretal [22]
BDNF, LIN-7	rs4923463, rs6265 (Val66Met), rs11030104, rs2049045 и rs7103411 в BDNF; rs10835188 и rs3763965 в LIN-7	Неравновесный тест на передачу (TDT) и случай/контроль	80 взрослых троен с СДВГ и их родителей; 121 случай, 121 человек контрольной группы	BDNF Val66Met, BDNF rs11030104, LIN-7 rs10835188 ассоциированы с СДВГ при комбинированном анализе	Lanktree et al. [27]
PRKG1	2276C> T	Неравновесный тест на передачу (TDT)	63 семьи с высоким СДВГ	Ассоциаций не выявлено	DeLucaetal [10]
CHRNA7, PRKG1, TAAR9	CHRNA7 D15S1360; PRKG1 2276C > T; TAAR9 181A > T	Регрессионный анализ, учитывающий события жизни, и личностные факторы	110 случаев	Ассоциаций генов, влияющих на тяжесть течения СДВГ, не выявлено	Mulleretal [33]
CLOCK	rs1801260, 30-UTR	Регрессионный анализ	143 пациента направлены на обследование к психиатру. Частота СДВГ у взрослых пациентов не известна	Ассоциация генотипов по меньшей мере одним Т-аллелем. Тяжесть симптомов определялась СДВГ по опросникам самооценки (самый низкий $P = 0,00002$)	Kissling et al. [24]
ALDH2	SNP, без идентификации	Случай, контроль	85 пациентов с алкоголизмом, 32,9% с диагнозом СДВГ	Ассоциаций не выявлено	Kim et al. [23]
CNR1	4 teta-SNP	Релевантный случай-контроль для взрослых с СДВГ	Клинический случай заболевания подростка и случай семейного заболевания (ребенок с СДВГ + родители). Родители (с СДВГ и без СДВГ), вошедшие в дополнительную контрольную группу взрослых ($n = 320$, 46%)	Ассоциация с детским СДВГ, отсутствие связи со СДВГ у взрослых	Lu et al. [29]
NOS1	Ex1f VNTR	Случай, контроль	Расстройства личности ($n = 403$), СДВГ у взрослых ($n = 383$), семейный СДВГ ($n = 151$), суицидальные попытки ($n = 189$), уголовные преступники ($n = 182$). Контроль ($n = 1954$)	Укороченный вариант чаще встречается у взрослых с СДВГ ($P = 0,002$), пациентов с расстройством личности ($P = 0,01$), с аутоагрессивным ($P = 0,02$) /гетероагрессивным ($P = 0,04$) поведением	Reif et al. [34]
LPHN3	Наборы rs6551665, rs1947274 и rs2345039 исследованы	Случай, контроль	2627 случаев СДВГ (дети и взрослые) и 2531 человек контрольной группы	rs6551665 ($P = 0,000346$), rs1947274 ($P = 0,000541$) и rs2345039 ($P = 0,000897$) продемонстрировали значительную ассоциацию	Arcos-Burgos et al. [4]

	в большой выборке				
LPHN3	44 SNP, ген-таггинг	Случай, контроль	334 случая, 334 человека контрольной группы	rs6858066: P = 0,0019, OR = 1,82 (1,25-2,70); трехмаркерный гаплотип (rs1868790 / rs6813183 / rs12503398): P = 5.1e-05, OR = 2,25 (1,52-3,34) ассоциированы с комбинированным вариантом СДВГ	Ribasesetal [37]
BAIAP2, DAPPER1, LMO4, NEUROD6, ATP2B3, ID2	30 тегов-SNP	Случай, контроль	270 взрослых (317 детей) и 587 человек контрольной группы. Образцы репликации: 639 взрослых с СДВГ, 612 человек контрольной группы и 417 взрослых с СДВГ, 469 человек контрольной группы	Анализ с использованием одно-кратного и множественного маркеров показал связь BAIAP2 с СДВГ у взрослых (P = 0,0026 и 0,0016 соответственно). Репликация в больше, чем в одном из двух образцов (P = 0,0062)	Ribasesetal [37]
CACNA1C, ANK3, MYO5B, TSPAN8 и ZNF804A	ZNF804A rs1344706, ANK3 rs9804190 и rs10994336, CACNA1C rs1006737, TSPAN8 rs1705236, MYO5B rs4939921	Регрессивный анализ	561 случай СДВГ и 711 человек контрольной группы	Ассоциаций не выявлено	Landaas et al. [26]
CNTNAP2, CDH13	rs7794745 в CNTNAP2, rs6565113 в CDH13	Дисперсионный анализ, сравнение между пациентами с аутизмом (ASD) и СДВГ с коморбидными расстройствами, связанными с употреблением ПАВ	49 случаев СДВГ, 61 пациент с расстройствами аутистического спектра	Перенос Т-аллеля полиморфизма CNTNAP2 rs7794745 чаще встречается в группе СДВГ в сравнении с группой больных с расстройствами аутистического спектра (P = 0,025)	Sizoo et al. [41]

Заключение

В настоящем обзоре мы постарались критически рассмотреть данные литературы по генетике СДВГ у взрослых пациентов. Большинство исследований носит ограниченный характер, так как основные работы сосредоточены на детском варианте СДВГ. Степень наследуемости СДВГ до конца не установлена. Поиск генов-маркеров, являющихся предикторами СДВГ, не достигает уровня значимости. Результаты некоторых исследований демонстрируют большое влияние генома на некоторые иные психические расстройства, чем на исследуемый синдром [1]. Для

оптимизации диагностических инструментов и терапевтических подходов требуются продолжительные и систематические молекулярно-генетические исследования в данном направлении. Стремление к совершенствованию статистических инструментов, используемых для проведения подобных исследований, и оптимальная интеграция полученных результатов в практическую медицину должно стать одной из приоритетных задач. Исследования эндофенотипов с применением методов нейровизуализации и нейропсихологических методик смогут помочь идентифицировать новые гены СДВГ.

Сведения об авторах статьи:

Шарафиев Рафаэль Радикович – аспирант кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: doctor_sharafiev@mail.ru.

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

Юлдашев Владимир Лабирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: uvlprof@gmail.com.

Анцыборов Андрей Викторович – психиатр, психиатр-нарколог Медицинского центра «Альфа Центр Здоровья». Адрес: г. Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 154а. E-mail: 4science4me@gmail.com.

Лямина Людмила Васильевна – кандидат психологических наук, доцент, зав. кафедрой психологии образования и развития ФГБОУ ВО БГПУ им. М. Акмуллы. Адрес: г. Уфа, ул. Октябрьской революции, 3а. E-mail: llyamina@mail.ru

Ахметова Эльвина Аслямовна – ассистент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: aea1202@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Асадуллин, А.Р. Полиморфные варианты гена рецептора дофамина drd4 у лиц, употребляющих и не употребляющих синтетические катионы [Текст] / А.Р. Асадуллин, В.Л. Юлдашев, И.В. Николаев, Э.А. Ахметова, С.А. Халиков // Рецензируемый журнал Неврологический вестник. – 2017. – Т. XLIX, вып. 1. – С. 30-33.
- Ахметова, Э.А. Дисгармоничная семья как фактор формирования зависимости к новым синтетическим «Дизайнерским» наркотикам // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12. – № 1 (67).

3. American Psychiatric Association [et al.]. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (revised 4th ed.) //Washington, DC: Author. – 2000.
4. Arcos-Burgos M. [et al.]. A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication //Molecular psychiatry. – 2010. – Т. 15. – № 11. – С. 1053.
5. Biederman J. [et al.]. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 1990. – Т. 29. – № 4. – С. 526-533.
6. Biederman J. [et al.]. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 1996. – Т. 35. – № 3. – С. 343-351.
7. Burt S.A. Rethinking environmental contributions to child and adolescent psychopathology: A meta-analysis of shared environmental influences //Psychological bulletin. – 2009. – Т. 135. – № 4. – С. 608.
8. Conner A.C. [et al.]. Neurotrophic factor-related gene polymorphisms and adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) score in a high risk male population //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – Т. 147. – № 8. – С. 1476-1480.
9. deCerreira C. S. [et al.]. ADRA2A polymorphisms and ADHD in adults: possible mediating effect of personality //Psychiatry research. – 2011. – Т. 186. – № 2-3. – С. 345-350.
10. De Luca V. [et al.]. Adrenergic alpha 2C receptor genomic organization: association study in adult ADHD //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2004. – Т. 127. – № 1. – С. 65-67.
11. Ehringer M.A. [et al.]. Genetic and environmental contributions to common psychopathologies of childhood and adolescence: a study of twins and their siblings //Journal of abnormal child psychology. – 2006. – Т. 34. – № 1. – С. 1-17.
12. Epstein J.N. [et al.]. Familial aggregation of ADHD characteristics //Journal of abnormal child psychology. – 2000. – Т. 28. – № 6. – С. 585-594.
13. Faraone S.V. [et al.]. Separation of DSM-III attention deficit disorder and conduct disorder: evidence from a family-genetic study of American child psychiatric patients //Psychological Medicine. – 1991. – Т. 21. – № 1. – С. 109-121.
14. Faraone S.V. [et al.]. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder //Biological psychiatry. – 2005. – Т. 57. – № 11. – С. 1313-1323.
15. Faraone S.V., Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder //Psychiatric Clinics. – 2010. – Т. 33. – № 1. – С. 159-180.
16. Franke B., Neale B.M., Faraone S.V. Genome-wide association studies in ADHD //Human genetics. – 2009. – Т. 126. – № 1. – С. 13-50.
17. Gizer I. R., Ficks C., Waldman I. D. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review //Human genetics. – 2009. – Т. 126. – № 1. – С. 51-90.
18. Grevet E.H. [et al.]. Serotonin transporter gene polymorphism and the phenotypic heterogeneity of adult ADHD //Journal of neural transmission. – 2007. – Т. 114. – № 12. – С. 1631-1636.
19. Haavik J. [et al.]. Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder //Expert review of neurotherapeutics. – 2010. – Т. 10. – № 10. – С. 1569-1580.
20. Jacob C.P. [et al.]. A gene-environment investigation on personality traits in two independent clinical sets of adult patients with personality disorder and attention deficit/hyperactive disorder //European archives of psychiatry and clinical neuroscience. – 2010. – Т. 260. – № 4. – С. 317-326.
21. Johann M. [et al.]. Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: Differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine-2c receptor) //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2003. – Т. 27. – № 10. – С. 1527-1534.
22. Johansson S. [et al.]. Common variants in the TPH1 and TPH2 regions are not associated with persistent ADHD in a combined sample of 1,636 adult cases and 1,923 controls from four European populations //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2010. – Т. 153. – № 5. – С. 1008-1015.
23. Kim J.W. [et al.]. Clinical and genetic characteristics of Korean male alcoholics with and without attention deficit hyperactivity disorder //Alcohol and Alcoholism. – 2006. – Т. 41. – № 4. – С. 407-411.
24. Kissling C. [et al.]. A polymorphism at the 3'untranslated region of the CLOCK gene is associated with adult attention deficit hyperactivity disorder //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – Т. 147. – № 3. – С. 333-338.
25. Lahey B.B. [et al.]. Higher-order genetic and environmental structure of prevalent forms of child and adolescent psychopathology // Archives of general psychiatry. – 2011. – Т. 68. – № 2. – С. 181-189.
26. Landaas E.T. [et al.]. Bipolar disorder risk alleles in adult ADHD patients //Genes, Brain and Behavior. – 2011. – Т. 10. – № 4. – С. 418-423.
27. Lanktree M. [et al.]. Association study of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and LIN-7 homolog (LIN-7) genes with adult attention-deficit/hyperactivity disorder //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – Т. 147. – № 6. – С. 945-951.
28. Larsson J.O., Larsson H., Lichtenstein P. Genetic and environmental contributions to stability and change of ADHD symptoms between 8 and 13 years of age: a longitudinal twin study //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2004. – Т. 43. – № 10. – С. 1267-1275.
29. Lu A. T. [et al.]. Association of the cannabinoid receptor gene (CNR1) with ADHD and post-traumatic stress disorder //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – Т. 147. – № 8. – С. 1488-1494.
30. Manshadi M. [et al.]. Alcohol abuse and attention deficit disorder //The Journal of clinical psychiatry. – 1983.
31. Mc Loughlin G. [et al.]. Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components //Journal of abnormal child psychology. – 2007. – Т. 35. – № 6. – С. 999-1008.
32. Morrison J.R., Stewart M.A. A family study of the hyperactive child syndrome //Biological Psychiatry. – 1971.
33. Müller D.J. [et al.]. Serotonin transporter gene and adverse life events in adult ADHD //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – Т. 147. – № 8. – С. 1461-1469.
34. Reif A. [et al.]. Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans //Archives of General Psychiatry. – 2009. – Т. 66. – № 1. – С. 41-50.
35. Retz W. [et al.]. Norepinephrine transporter and catecholamine-O-methyltransferase gene variants and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults //Journal of neural transmission. – 2008. – Т. 115. – № 2. – С. 323-329.
36. Reuter M., Kirsch P., Hennig J. Inferring candidate genes for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) assessed by the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) //Journal of neural transmission. – 2006. – Т. 113. – № 7. – С. 929-938.
37. Ribases M. [et al.]. Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB //Molecular psychiatry. – 2009. – Т. 14. – № 1. – С. 71.
38. Sánchez-Mora C. [et al.]. Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p. Val66Met in adult ADHD in four European populations // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2010. – Т. 153. – № 2. – С. 512-523.
39. Schultz M. R. [et al.]. Efficacy of retrospective recall of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms: a twin study //Twin Research and Human Genetics. – 2006. – Т. 9. – № 2. – С. 220-232.
40. Simon V. [et al.]. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis //The British Journal of Psychiatry. – 2009. – Т. 194. – № 3. – С. 204-211.

41. Sizoo B. [et al.]. Do candidate genes discriminate patients with an autism spectrum disorder from those with attention deficit/hyperactivity disorder and is there an effect of lifetime substance use disorders? //The World Journal of Biological Psychiatry. – 2010. – T. 11. – № 5. – С. 699-708.
42. Sprich S. [et al.]. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2000. – T. 39. – № 11. – С. 1432-1437.
43. Van den Berg S.M. [et al.]. Genetic etiology of stability of attention problems in young adulthood //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2006. – T. 141. – № 1. – С. 55-60.

REFERENCES

1. Asadullin A.R. Polimorfnyevariantygenaretseptoradofaminadr4 ulitsupotrebyayushchikhineupotrebyayushchikhsinteticheskieskatinyon [Tekst] / A.R. Asadullin, V.L. Yuldashev, I.V. Nikolaev, E.A. Akhmetova, S.A. Khalikov // Retsenziruemyizhurnal «Nevrologicheskii vestnik», 2017 – T. XLIX, vyp. 1 – S. 30-33. (In Russ).
2. Akhmetova E.A. Disgarmoonichnayasev'yakakfaktorformirovaniyazavisimostiknovymsinteticheskim «Dizainerskim» narkotikam // MeditsinskiyvestnikBashkortostana. – 2017. – T. 12. – № 1 (67). (In Russ).
3. American Psychiatric Association [et al.]. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (revised 4th ed.) //Washington, DC: Author. – 2000.
4. Arcos-Burgos M. [et al.]. A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication //Molecular psychiatry. – 2010. – T. 15. – № 11. – С. 1053.
5. Biederman J. [et al.]. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 1990. – T. 29. – № 4. – С. 526-533.
6. Biederman J. [et al.]. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 1996. – T. 35. – № 3. – С. 343-351.
7. Burt S.A. Rethinking environmental contributions to child and adolescent psychopathology: A meta-analysis of shared environmental influences //Psychological bulletin. – 2009. – T. 135. – № 4. – С. 608.
8. Conner A.C. [et al.]. Neurotrophic factor-related gene polymorphisms and adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) score in a high risk male population //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – T. 147. – № 8. – С. 1476-1480.
9. de Cerqueira C. C. S. [et al.]. ADRA2A polymorphisms and ADHD in adults: possible mediating effect of personality //Psychiatry research. – 2011. – T. 186. – № 2-3. – С. 345-350.
10. De Luca V. [et al.]. Adrenergic alpha 2C receptor genomic organization: association study in adult ADHD //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2004. – T. 127. – № 1. – С. 65-67.
11. Ehringer M.A. [et al.]. Genetic and environmental contributions to common psychopathologies of childhood and adolescence: a study of twins and their siblings //Journal of abnormal child psychology. – 2006. – T. 34. – № 1. – С. 1-17.
12. Epstein J.N. [et al.]. Familial aggregation of ADHD characteristics //Journal of abnormal child psychology. – 2000. – T. 28. – № 6. – С. 585-594.
13. Faraone S.V. [et al.]. Separation of DSM-III attention deficit disorder and conduct disorder: evidence from a family-genetic study of American child psychiatric patients //Psychological Medicine. – 1991. – T. 21. – № 1. – С. 109-121.
14. Faraone S.V. [et al.]. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder //Biological psychiatry. – 2005. – T. 57. – № 11. – С. 1313-1323.
15. Faraone S.V., Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder //Psychiatric Clinics. – 2010. – T. 33. – № 1. – С. 159-180.
16. Franke B., Neale B.M., Faraone S.V. Genome-wide association studies in ADHD //Human genetics. – 2009. – T. 126. – № 1. – С. 13-50.
17. Gizer I.R., Ficks C., Waldman I.D. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review //Human genetics. – 2009. – T. 126. – № 1. – С. 51-90.
18. Grevet E.H. [et al.]. Serotonin transporter gene polymorphism and the phenotypic heterogeneity of adult ADHD //Journal of neural transmission. – 2007. – T. 114. – № 12. – С. 1631-1636.
19. Haavik J. [et al.]. Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder //Expert review of neurotherapeutics. – 2010. – T. 10. – № 10. – С. 1569-1580.
20. Jacob C.P. [et al.]. A gene-environment investigation on personality traits in two independent clinical sets of adult patients with personality disorder and attention deficit/hyperactive disorder //European archives of psychiatry and clinical neuroscience. – 2010. – T. 260. – № 4. – С. 317-326.
21. Johann M. [et al.]. Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: Differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine-2c receptor) // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2003. – T. 27. – № 10. – С. 1527-1534.
22. Johansson S. [et al.]. Common variants in the TPH1 and TPH2 regions are not associated with persistent ADHD in a combined sample of 1,636 adult cases and 1,923 controls from four European populations //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2010. – T. 153. – № 5. – С. 1008-1015.
23. Kim J. W. [et al.]. Clinical and genetic characteristics of Korean male alcoholics with and without attention deficit hyperactivity disorder // Alcohol and Alcoholism. – 2006. – T. 41. – № 4. – С. 407-411.
24. Kissling C. [et al.]. A polymorphism at the 3'untranslated region of the CLOCK gene is associated with adult attentiondeficit hyperactivity disorder //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – T. 147. – № 3. – С. 333-338.
25. Lahey B. B. [et al.]. Higher-order genetic and environmental structure of prevalent forms of child and adolescent psychopathology // Archives of general psychiatry. – 2011. – T. 68. – № 2. – С. 181-189.
26. Landaas E. T. [et al.]. Bipolar disorder risk alleles in adult ADHD patients //Genes, Brain and Behavior. – 2011. – T. 10. – № 4. – С. 418-423.
27. Lanktree M. [et al.]. Association study of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and LIN-7 homolog (LIN-7) genes with adult attention-deficit/hyperactivity disorder //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – T. 147. – № 6. – С. 945-951.
28. Larsson J.O., Larsson H., Lichtenstein P. Genetic and environmental contributions to stability and change of ADHD symptoms between 8 and 13 years of age: a longitudinal twin study //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2004. – T. 43. – № 10. – С. 1267-1275.
29. Lu A. T. [et al.]. Association of the cannabinoid receptor gene (CNR1) with ADHD and post-traumatic stress disorder //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – T. 147. – № 8. – С. 1488-1494.
30. Manshadi M. [et al.]. Alcohol abuse and attention deficit disorder //The Journal of clinical psychiatry. – 1983.
31. McLoughlin G. [et al.]. Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components //Journal of abnormal child psychology. – 2007. – T. 35. – № 6. – С. 999-1008.
32. Morrison J.R., Stewart M.A. A family study of the hyperactive child syndrome //Biological Psychiatry. – 1971.

33. Müller D. J. [et al.]. Serotonin transporter gene and adverse life events in adult ADHD //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – Т. 147.– № 8. – С. 1461-1469.
34. Reif A. [et al.]. Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans //Archives of General Psychiatry. – 2009. – Т. 66.– № 1. – С. 41-50.
35. Retz W. [et al.]. Norepinephrine transporter and catecholamine-O-methyltransferase gene variants and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults //Journal of neural transmission. – 2008. – Т. 115.– № 2. – С. 323-329.
36. Reuter M., Kirsch P., Hennig J. Inferring candidate genes for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) assessed by the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) //Journal of neural transmission. – 2006. – Т. 113.– № 7. – С. 929-938.
37. Ribases M. [et al.]. Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB //Molecular psychiatry. – 2009. – Т. 14.– № 1. – С. 71.
38. Sánchez-Mora C. [et al.] Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p. Val66Met in adult ADHD in four European populations // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2010. – Т. 153.– № 2. – С. 512-523.
39. Schultz M.R. [et al.] Efficacy of retrospective recall of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms: a twin study //Twin Research and Human Genetics. – 2006. – Т. 9.– № 2. – С. 220-232.
40. Simon V. [et al.]. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis //The British Journal of Psychiatry. – 2009. – Т. 194.– № 3. – С. 204-211.
41. Sizoo B. [et al.]. Do candidate genes discriminate patients with an autism spectrum disorder from those with attention deficit/hyperactivity disorder and is there an effect of lifetime substance use disorders? //The World Journal of Biological Psychiatry. – 2010. – Т. 11.– № 5. – С. 699-708.
42. Sprich S. [et al.]. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2000. – Т. 39.– № 11. – С. 1432-1437.
43. Van den Berg S. M. [et al.]. Genetic etiology of stability of attention problems in young adulthood //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2006. – Т. 141.– № 1. – С. 55-60.

ЮБИЛЕИ

ТАЛГАТ РАХИМЬЯНОВИЧ ЗУЛЬКАРНАЕВ (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



В День знаний 1 сентября исполняется 75 лет Зулькарнаеву Талгату Рахимьяновичу, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой гигиены Башкирского государственного медицинского университета.

Зулькарнаев Талгат Рахимьянович родился в 1943 году в деревне Абдулмамбетово Абзелиловского района БАССР. По окончании лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета в 1967 году начал работать в должности хирурга, затем начмеда и главного врача Аскардовской ЦРБ Абзелиловского района. Обучался по программе первичной специализации по хирургии, затем по травматологии. В 1971-1974 годах обучался в очной аспирантуре по гигиене питания в Ленинградском санитарно-гигиеническом медицинском институте, в 1975 году защитил кандидатскую диссертацию. В БГМУ работает с 1974 года в должности ассистента, затем заведующего курсом гигиены питания. В 1982 году был избран доцентом кафедры общей гигиены, а с 1995 года работает в должности заведующего кафедрой гигиены.

Научная деятельность Талгата Рахимьяновича посвящена изучению токсических свойств бензимидазолов, дифенилсульфидов, фенольных антиоксидантов (в т.ч. марки Агидол), антигельминтных средств (артемид-2 и др.) и органических красителей и влияния их на здоровье населения. Талгат Рахимьянович занимается разработкой ускоренных методов обоснования гигиенических нормативов с применением современных компьютерных технологий исследований токсикологических свойств химических веществ. С этой целью на кафедре гигиены была создана специализированная лаборатория, где были проанализированы новые антиоксиданты, антигельминтные препараты и другие группы соединений. Эта работа позволила наладить тесные творческие связи кафедры гигиены с предприятиями химической и нефтехимической промышленности гг. Уфы, Стерлитамака и Салавата. По материалам выполненных работ утвержден ряд ПДК изученных химических соединений. В 1999 году Т.Р. Зулькарнаев защитил докторскую диссертацию на тему «Комплексный подход к гигиеническому нормированию химических веществ с использованием материалов прогноза».

В последние годы под его руководством проводится изучение особенностей фактического питания городских и сельских жителей республики. Выявленные закономерности, в том числе избыточная калорийность суточного рациона, несбалансированность питания и др., дали основание для разработки научно обоснованных рекомендаций по рационализации питания населения, которые были внедрены в лечебно-профилактические учреждения гг. Уфы, Стерлитамака и сельских районов.

При исследовании состояния здоровья детей и подростков республики были установлены характерные региональные тенденции. Созданные Талгатом Рахимьяновичем и сотрудниками кафедры «Стандарты физического развития» позволяют объективно оценивать влияние окружающей и школьной среды на здоровье учащихся. По материалам обследования призывников и допризывников была разработана «Система комплексного медико-социального обеспечения подготовки школьников к военной службе методами и средствами гигиенического воспитания», которая внедрена в работу военных комиссариатов гг. Уфы, Бирска и республиканской призывной комиссии.

Талгат Рахимьянович – автор свыше 300 научных трудов, патента на изобретение, 5 рацпредложений, 7 компьютерных программ, утвержденных Федеральной службой по защите интеллектуальной собственности. Под его руководством защищены 15 диссертаций, включая 1 докторскую. В настоящее время он является научным консультантом 1 докторской и 4-х кандидатских диссертационных работ аспирантов.

Т.Р. Зулькарнаев – отличник здравоохранения России, заслуженный деятель науки Республики Башкортостан, врач-гигиенист высшей категории. Длительное время он работал внештатным главным диетологом МЗ РБ и экспертом лицензионной комиссии при МЗ РБ. Участ-

вует в подготовке и аттестации врачей-диетологов и диетсестер, оказывает консультативную помощь медицинским организациям республики по вопросам диетологии и другим разделам гигиены, регулярно выступает с лекциями по вопросам здорового образа жизни и рационального питания в печати, по телевидению и радио.

Талгат Рахимьянович уделяет большое внимание совершенствованию преподавания студентам основ гигиены, методов профилактики заболеваний и пропаганде здорового образа жизни.

Т.Р. Зулькарнаев является членом Ученого совета БГМУ, членом экологического совета отделения медицинских наук АН РБ, членом редакционной коллегии научно-практического журнала «Медицина труда и экология человека».

Талгата Рахимьяновича отличают высокая эрудиция, интеллигентность, душевная теплота, деловые качества. Он пользуется заслуженным уважением коллег, признанием среди гигиенистов, его работы известны далеко за пределами республики.

Уважаемый Талгат Рахимьянович! От души поздравляем Вас с замечательным юбилеем и желаем здоровья, долгих лет жизни и творческих успехов!

*Коллектив кафедры гигиены,
деканат медико-профилактического факультета
с отделением биологии,
коллеги и ученики*

БОРИС СЕРГЕЕВИЧ ПОЛОЖИЙ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



16 августа 2018 г. исполнилось 70 лет доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки РФ Борису Сергеевичу Положему.

Узы тесной дружбы связывают Б.С. Положего и специалистов психотерапевтического центра. Буквально с момента открытия ГАУЗ «Республиканский клинический психотерапевтический центр» и по сегодняшний день плодотворное научно-практическое сотрудничество объединяет нас с этим выдающимся человеком.

По окончании Томского медицинского института (1972 г.) Б.С. Положий работал участковым психиатром, затем заведующим отделением Томской областной психиатрической больницы. В 1975 г. он организовал на базе Томской городской межвузовской больницы первую в стране психопрофилактическую службу для студентов, функционирующую и по сегодняшний день. В 1977 г. эта служба была удостоена золотой медали ВДНХ СССР. На материалах своей практической деятельности Б.С. Положий подготовил и защитил (1978 г.) кандидатскую диссертацию «Пограничные нервно-психические расстройства у студентов (клинико-эпидемиологические и реабилитационные аспекты)». В 1980г. участвовал в создании Сибирского филиала Института психиатрии АМН СССР (ныне – Институт психического здоровья СО РАН), став первым сотрудником института. В 1981г. был избран на должность руководителя отдела профилактической психиатрии этого института. В 1985 г. защитил докторскую диссертацию «Эпидемиология, клиника и профилактика нервно-психических расстройств у работников промышленности». С 1986 по 1993гг. работал заместителем директора по науке НИИ психического здоровья Томского научного центра АМН СССР. С 1993 г. по настоящее время Б.С. Положий работает в Государственном научном центре социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского (ныне – Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии (НМИЦПН) им. В.П. Сербского МЗ РФ). С 1993 по 2017 гг. возглавлял Отдел экологических и социальных проблем психического здоровья, с 2017 г. – Отдел клинической и профилактической суицидологии Московского НИИ психиатрии – филиала НМИЦПН им. В.П. Сербского.

В своей научной деятельности Б.С. Положий уделяет особое внимание новым или недостаточно разработанным разделам психиатрии. В частности, он является одним из основателей российской промышленной психиатрии, экологической психиатрии, этнокультурной психиатрии. Б.С. Положий внес большой вклад в современное развитие социальной психиатрии и клинической суицидологии. Им выполнены крупномасштабные клинико-эпидемиологические исследования психического здоровья работников различных отраслей промышленности (приборостроительной, газовой, металлургической, угольной и др.), разработаны дифференцированные программы охраны психического здоровья работающих, формы и методы психопрофилактики на промышленном производстве. Изучены этнокультурные особенности психических расстройств и суицидального поведения представителей финно-угорских, тюркских, монгольских этнических групп населения и малочисленных народов России. Б.С. Положим разработаны оригинальная концепция суицидального поведения, методы дифференцированной профилактики самоубийств, региональные программы суицидологической помощи с учётом социально-экономического состояния регионов и этнокультурального состава населения.

Б.С. Положий является автором 400 научных работ, в том числе, 16 монографий и руководств. Среди них такие фундаментальные труды, как монография «Этнокультуральная психиатрия» (в соавторстве с Т.Б. Дмитриевой), удостоенная премии РАМН им. В.М.Бехтерева за лучшую работу в области психиатрии и неврологии, уникальная монография «Суициды в России и Европе», подготовленная совместно с ведущими суицидологами 15 европейских стран. Под редакцией Б.С. Положего подготовлено первое российское «Руководство по социальной психиатрии». Он является редактором и автором ряда ключевых глав первого российского «Национального руководства по суицидологии».

Большое место в деятельности Б.С. Положего занимает работа по подготовке кадров высшей квалификации. Под его руководством выполнены и защищены 7 докторских и 24 кандидатские диссертации. Ученики Б.С. Положего работают не только в России, но и в других

странах (Австрия, Монголия, Казахстан, Азербайджан, Украина). Б.С. Положий является членом Президиума Правления Российского общества психиатров, заместителем председателя диссертационного совета при НМИЦПН им. В.П. Сербского, членом редколлегии «Российского психиатрического журнала», журнала «Психическое здоровье», инициатором и организатором Национальных конгрессов по социальной психиатрии.

Активная гражданская позиция, современный взгляд на систему оказания помощи лицам с пограничными нервно-психически расстройствами послужили Б.С. Положему поводом инициировать обращение Администрации НМИЦПН им. В.П. Сербского к Правительству Республики Башкортостан о проведении в Уфе в 2016 г. VI Национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии.

Обширна международная деятельность Б.С. Положего – он является представителем секции суицидологии Европейской психиатрической ассоциации в России, членом Всемирной ассоциации динамической психиатрии, почетным членом Германской академии психоанализа, руководителем исследования Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения «Суицидальная ситуация в России и новых независимых государствах Центральной Азии», постоянным участником и докладчиком всемирных и европейских конгрессов по психиатрии.

Борис Сергеевич отличается разносторонностью интересов. Так, еще в молодости (1973-85 гг.) он был организатором и президентом известного в те годы в стране клуба-студии «КОМУ» Томского Дома учёных, выступал в самодеятельности и был награжден почетным знаком «За достижения в самодеятельном искусстве». Будучи признанным экспертом-психиатром в электронных и печатных СМИ, Б.С. Положий выступает на телевидении и в качестве участника и эксперта во многих гуманитарных программах, в частности, он удостоен почетного памятного знака программы «Культурная революция» телеканала «Культура».

В настоящее время научные исследования профессора Б.С. Положего совместно с сотрудниками кафедры психотерапии БГМУ посвящены вопросам кризисного состояния пациентов и разработке мер профилактики суицидального поведения. Эти исследования были обобщены и включены в первое в России «Национальное руководство по суицидологии».

Профессора Б.С. Положего отличают гибкость и открытость, творческое мышление, неизменный оптимизм в науке и жизни. Он и сейчас полон творческих планов и идей. Так, в этом году он принял активное участие в организации первого в РФ «Научно-практического центра профилактики суицидов и опасного поведения несовершеннолетних» при НМИЦПН им. В.П. Сербского и стал его руководителем. Коллеги и ученики в России, ближнем и дальнем зарубежье желают Борису Сергеевичу благополучия и новых творческих успехов на благо развития отечественной психиатрии.

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

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья (три экземпляра)**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах**
- 5. Иллюстрации (при их наличии в статье)**
- 6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантии авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

[3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисовочными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

- Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

- Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

- Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

- ✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

- ✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

- ✓ Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.

- ✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

- ✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

- ✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

- ✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

✓ С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Дата выхода 30.08.2018 г.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.

Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 10. Тираж 500 экз. Заказ № 56.

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