
ФГБОУ ВО «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

ФБУН «УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРУДА
И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 12, № 5 (71) Сентябрь-Октябрь 2017 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, проф. А.А.Гумеров, чл.-кор. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мешерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

Редакционный совет

Акад. РАН, проф. Р.С.Акчурина (Москва); чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); акад. РАН, проф. Н.Х.Амиров (Казань); 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. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа), акад. РАН, проф. М.И.Давыдов (Москва); проф. В.Зельман (США), проф. М.Клейн (США), чл.-кор. РАН, проф. В.Л.Коваленко (Челябинск); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); чл.-кор. НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко (Украина), акад. РАН, проф. В.В.Новицкий (Томск); проф. Л.М.Рощаль (Москва), чл.-кор. АН РБ, проф. В.Г.Сахаутдинов (Уфа); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. А.К.Усович (Белоруссия), проф. Р.А.Хасанов (Уфа); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. А.А.Чиркин (Белоруссия), акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан).

**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
доц. В.Д. Захарченко
Н.А. Брагина
к.ф.н. О.А. Майорова

Дата выхода: 23.10.2017

Формат 60×84 1/8

Условных печатных листов – 19,3

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

© Издательство "ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России", 2017

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид,
либо воспроизведена любым способом без предварительного согласия издателя

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
OF FEDERAL SERVICE ON SURVEILLANCE IN THE SPHERE OF CONSUMER RIGHTS PROTECTION
AND HUMAN WELFARE

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 12, Number 5 (71), September-October, 2017

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. A.A.Gumerov; Prof. Sh.Kh.Gantsev, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; 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. N.Ch. Amirov, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); 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. L.T.Gilmutdinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.Zelman (USA); Prof. M. Klain (USA); 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. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. V.V.Novitski, academician of the Russian Academy of Sciences (Toms); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. V.G.Sakhautdinov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan (Ufa); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); 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. A.A.Chirkin (Belarus); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan).

**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	Assoc. Prof. V.D. Zakharchenko
Russian editing	N.A. Bragina
English editing	O.A. Mayorova, Candidate of Philological Sciences
http://mvb-bsmu.ru/	

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2017

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

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ
И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

С.Г. Ахмерова, Д.А. Валишин, Р.Р. Галимов, Р.Я. Нагаев
**ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ
ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАД-
КОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В ЭНДЕМИЧНОМ
РЕГИОНЕ**

6

S.G. Akhmerova, D.A. Valishin, R.R. Galimov, R.Ya. Nagaev
**PECULIARITIES OF HEMORRHAGIC FEVER WITH
RENAL SYNDROME MORBIDITY IN VARIOUS GROUPS
OF POPULATION IN THE ENDEMIC REGION**

З.Х. Корнилова, О.В. Демикхова, С.А. Оприщенко, А.А. Поляков
**МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ У БОЛЬНЫХ
С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ
НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

10

Z.Kh. Kornilova, O.V. Demikhova, S.A. Oprishenko, A.A. Polyakov
**MEDICAL AND SOCIAL ISSUES OF PATIENTS NEWLY
DIAGNOSED WITH TUBERCULOSIS IN THE LATE
STAGES OF HIV-INFECTION**

Р.Н. Зигитбаев, Г.Х. Ахмадуллина, Е.А. Поварго, Т.Р. Зулкарнаев
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ
ШКОЛЬНИКОВ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННЫХ
ГОРОДОВ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН**

15

R.N. Zigitbaev, G.Kh. Akhmadullina, E.A. Povargo, T.R. Zulkarnaev
**COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE HEALTH
STATUS OF SCHOOLCHILDREN IN INDUSTRIAL
CITIES OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

А.А. Ибатуллин, Л.Р. Аитова, А.В. Куляпин,
М.Л. Макарьева, Ф.М. Гайнутдинов, М.В. Тимербулатов
**ЗНАЧЕНИЕ ВНУТРИПРОСВЕТНОЙ УЛЬТРАСОНО-
ГРАФИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ СРОКОВ ВОССТАНОВИ-
ТЕЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С КИШЕЧНЫМИ
СТОМАМИ**

21

A.A. Ibatullin, L.R. Aitova, A.V. Kulyapin,
M.L. Makaryeva, F.M. Gaynutdinov, M.V. Timerbulatov
**THE SIGNIFICANCE OF INTRALUMINAL ULTRA-
SONOGRAPHY IN DETERMINING THE TIMING
OF RECONSTRUCTIVE SURGERY IN PATIENTS
WITH INTERSTINAL STOMA**

А.А. Ибатуллин, Л.Р. Аитова,
Ф.М. Гайнутдинов, А.В. Куляпин, М.В. Тимербулатов
**РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ СТОМАЛЬНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ**

25

A.A. Ibatullin, L.R. Aitova,
F.M. Gainutdinov, A.V. Kulyapin, M.V. Timerbulatov
**RECONSTRUCTIVE SURGERY OF STOMY
COMPLICATIONS**

В.С. Пантелеев, Р.Р. Иштуков, В.Д. Дорофеев, М.О. Логинов
**СЕЛЕКТИВНОЕ АНГИОПРОТЕКТИВНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ
С МЕСТНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ КОЛЛАГЕНА ПРИ
НЕСФОРМИРОВАННЫХ ДУОДЕНАЛЬНЫХ И ВЫСОКИХ
ТОНКОКИШЕЧНЫХ СВИЩАХ**

32

V.S. Pantelev, R.R. Ishtukov, V.D. Dorofeev, M.O. Loginov
**SELECTIVE ANGIOPROTECTIVE IMPACT USING
TOPICAL COLLAGEN ON UNFORMED DUODENAL
AND HIGH JEJUNAL FISTULAS**

Л.В. Волевач, А.Ш. Нафикова, Г.Я. Хисматуллина, А.А. Камалова
**РЕЗУЛЬТАТЫ ПЯТИЛЕТНЕГО ДИНАМИЧЕСКОГО
НАБЛЮДЕНИЯ ЛИЦ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ
В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ**

35

L.V. Volevach, A. Sh. Nafikova, G.Ya. Khismatullina, A.A. Kamalova
**RESULTS OF THE FIVE-YEARS FOLLOW-UP
OF PERSONS WITH GASTRIC ULCER AND DUODENAL
ULCER IN THE OUTPATIENT SETTINGS**

А.Р. Калимуллина, В.Р. Амирова, Л.Ф. Азнабаева, В.В. Викторов
**ПОКАЗАТЕЛИ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА
ПОЛОСТИ НОСА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ,
РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ**

39

A.R. Kalimullina, V.R. Amirova, L.F. Aznabaeva, V.V. Viktirov
**INDICATORS OF MUCOSAL IMMUNITY
OF THE NASAL CAVITY IN PRETERM INFANTS**

С.Ф. Насырова, Ф.Ф. Бадретдинова, А.М. Зиганшин, Е.В. Кулавский
**ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО
ЗДОРОВЬЯ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ С ПЕРВИЧНОЙ
ДИСМЕННОРЕЕЙ**

42

S.F. Nasyrova, F.F. Badretdinova, A.M. Ziganshin, E.V. Kulavskiy
**PREVENTION OF REPRODUCTIVE DISORDERS
IN ADOLESCENT GIRLS WITH PRIMARY
DYSMENORRHEA**

Р.М. Пестова, Е.Е. Савельева, Р.А. Шарипов, Р.Х. Кудакеева
**МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНИТИСОМ**

46

R.M. Pestova, E.E. Savel'eva, R.A. Sharipov, R.Kh. Kudakaeva
**MICROBIAL ASSOCIATIONS IN PATIENTS
WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS**

И.А. Мустафина, В.Н. Павлов,
Н.Ш. Загидуллин, Н.Н. Сухарева, Н. Яя, В. Yu
**ПОСЛЕДСТВИЯ УСТАНОВКИ СТЕНТОВ С ЛЕКАР-
СТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ТОТАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ:
ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕ-
РЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ**

51

I.A. Mustafina, V.N. Pavlov,
N.Sh. Zagidullin, N.N. Sukhareva, N. Jia, B. Yu
**THE CONSEQUENCES OF THE SETTING OF DRUG-
ELUTING STENTS FOR CHRONIC TOTAL OCCLUSION
OF CORONARY ARTERIES: STUDY BY OPTICAL
COHERENCE TOMOGRAPHY**

В.В. Плечев, Р.Ю. Рисберг, И.В. Бузаев,
М.Р. Бадиков, Б.А. Олейник, М.Р. Нигматуллин
**ПОКАЗАТЕЛИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЧРЕСКОЖ-
НОМ КОРОНАРНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

57

V.V. Plechev, R.Yu. Risberg, I.V. Buzaev,
M.R. Badikov, B.A. Oleinik, M.R. Nigmatullin
**INSTRUMENTAL STUDIES AS PREDICTORS
OF COMPLICATIONS IN PERCUTANEOUS CORONARY
INTERVENTION IN PATIENTS WITH CORONARY
HEART DISEASE**

Р.А. Гумеров, А.Ю. Игнатьев,
А.А. Гумеров, Д.Ю. Рыбалко, Т.С. Псянчин
**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПОВРЕЖ-
ДЕНИЙ МЕНИСКОВ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ**

62

R.A. Gumerov, A.Yu. Ignatiev,
A.A. Gumerov, D.Yu. Rybalko, T.S. Psianchin
**CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE KNEE JOINT
MENISCI INJURIES IN CHILDREN**

- Л.В. Яковлева, С.С.К. Зейд, А.В. Мелитицкая
ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ВИТАМИНА D, РЕНИНОМ И ИНДЕКСОМ МАССА ТЕЛА У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 65
- Л.Д. Шарифуллина, Р.Т. Мурзабаева, Е.М. Гареев
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ 69
- А.Г. Ящук, Л.А. Даутова,
Е.М. Попова, А.В. Масленников, А.Г. Имельбаева
РЕАБИЛИТАЦИЯ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПРЕРЫВАНИЯ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ 75
- L.V. Yakovleva, S.S.K. Zeid, A.V. Melititskaya
THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVELS OF VITAMIN D, RENIN AND BMI IN ADOLESCENTS WITH PRIMARY HYPERTENSION
- L.D. Sharifullina, R.T. Murzabaeva, E.M. Gareev
IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES OF THE INFLAMMATORY PROCESS IN THE ACUTE PERIOD OF IxODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS
- A.G. Yaschuk, L.A. Dautova,
E.M. Popova, A.V. Maslennikov, A.G. Imelbaeva
REHABILITATION OF WOMEN AFTER DRUG-INDUCED ABORTION OF NON-VIABLE PREGNANCY

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Л. Пэн, И.Р. Кабиров, В.Н. Павлов, П. Гуо,
Д. Ван, Д. Хо, З. Ван, В. Зан, В. Сю.
ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ БЛИЖНЕЕ ИНФРАКРАСНОЕ СКАНИРОВАНИЕ ПРИ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ПОМОЩЬЮ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО АГЕНТА AVB3 82
- Шуиун Фенг, Вентинг Пан, Е. Тин,
Е.С. Капора, Джанхуа Джент, И.В. Сахаутдинова
ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ MIR-25 НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ И МИГРАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК РАКА ЯИЧНИКА 90
- А.Г. Галеева, Ф.Х. Камиллов, О.М. Капулер, Г.В. Шумихина
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В ОБЛАСТИ ВНУТРИДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГИАЛУРОНАНА 95
- Li Peng, Ildar R. Kabirov, Valentin N. Pavlov, Pengyu Guo,
Jiaqi Wang, Dayong Hou, Zhichao Wang, Wei Zhang, Wanhai Xu
INTRAOPERATIVE NEAR-INFRARED IMAGING FOR PRECISE RESECTION OF BLADDER CANCER BY AVB3 TARGETING FLUORESCENT AGENT
- Shujun Feng, Wenjing Pan, Ye Jin,
Elena S. Kapora, Jianhua Zheng, Indira V. Sakhautdinova
MIR-25 IS UP-REGULATED IN OVARIAN CANCER AND PROMOTES CELL PROLIFERATION AND MOTILITY
- A.G. Galeeva, F.Kh. Kamilov, O.M. Kapuler, G.V. Shumikhina
MORPHOLOGICAL CHANGES OF SKIN OF EXPERIMENTAL ANIMALS IN THE AREA OF INTRADERMAL INJECTION OF HIGH-MOLECULAR HYALURONAN

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- Д.А. Магафуров, Пенфей Ву,
Тинчуан Цай, Ш.М. Сафин, Чуанлю Тиан
СУПРЕССОР LINE-1: ПРЕПЯТСТВИЕ ВОЗДЕЙСТВИЮ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА РАКОВЫЕ КЛЕТКИ 100
- Ван Шудань, Чжан Хун
ИНТЕНСИВНОЕ ИМПУЛЬСНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ КАК НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ БЛЕФАРОКЕРАТОКОНЬЮНКТИВИТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 102
- А.Д. Мураталиева, С.Ш. Тойматов, Г.Я. Ибрагимова
ФОРМИРОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОГО И ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ В УСЛОВИЯХ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ 105
- В.А. Пушкарёв, К.В. Меньшиков, Р.Р. Фаисханова,
Р.Р. Уразин, Ш.М. Хуснутдинов, А.В. Пушкарёв
УСПЕШНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ, СТРАДАЮЩЕЙ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ В СОЧЕТАНИИ С ГИГАНТСКОЙ ОПУХОЛЮ ЯИЧНИКА 109
- Ш.В. Тимербулатов, Р.А. Низамов
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНО-КАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ 112
- Г.С. Тупиневич, Т.В. Антипина, В.Г. Шамратова
ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КРАСНОЙ КРОВИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА СТУДЕНТОВ 116
- Л.С. Демидко, В.И. Руденко, Ю.Л. Демидко,
М.Э. Еникеев, М.В. Амосова, Ж.Ш. Иноятгов
ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОПОРОЗА И ПОВЫШЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ 119
- D.A. Magafurov, Pengfei Wu,
Jinquan Cai, S.M. Safin, Chuanlu Jiang
A SUPPRESSOR LINE-1: PROTECTS CANCER CELL FROM THE DRUG
- Wang Shudan, Zhang Hong
INTENSE PULSED LIGHT AS A NEW TREATMENT FOR BLEPHAROKERATOCONJUNCTIVITIS: A CASE REPORT
- A.D. Muratalieva, S.Sh. Toimatov, G.Ya. Ibragimova
DEVELOPMENT OF PRINCIPLES OF MEDICAL AND MEDICINAL PROVISION FOR VICTIMS IN EMERGENCY SITUATIONS IN THE KYRGYZ REPUBLIC
- V.A. Pushkarev, K.V. Menshikov, R.R. Fayskhanova,
R.R. Urazin, Sh. M. Khusnutdinov, A.V. Pushkarev
A CASE OF SUCCESSIVE SURGICAL TREATMENT OF A PATIENT SUFFERING FROM ENDOMETRIAL CANCER IN COMBINATION WITH A GIANT OVARIAN TUMOR
- Sh.V. Timerbulatov, R.A. Nizamov
QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS AFTER CHOLECYSTECTOMY
- G.S. Tupinevich, T.V. Antipina, V.G. Shamratova
THE INFLUENCE OF THE FUNCTIONAL STATE OF RED BLOOD ON THE INDICATORS OF PHYSICAL CAPACITY AND PSYCHO-EMOTIONAL STATUS OF STUDENTS
- L.S. Demidko, V.I. Rudenko, Yu.L. Demidko,
M.E. Enikeev, M.V. Amosova, Zh.Sh. Inoyatov
OSTEOPOROSIS RISK FACTORS AND BODY WEIGHT INCREASE IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Э.Т. Идиятуллина, В.Н.Павлов, Ye Yuan, Benzhi Cai
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МЕТАСТАЗАМИ 124
- E.T. Idiyatullina, V.N. Pavlov, Ye Yuan, Benzhi Cai
MODERN VIEWS TO TREATMENT OF COLORECTAL CANCER PATIENTS WITH METASTASES

И.В. Сахаутдинова, Е.С. Капора ПОТЕНЦИАЛ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК В ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИ- ЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЦЕЛОМ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ЧАСТНОСТИ	127	I.V. Sakhautdinova, E.S. Kapora POTENTIAL OF LONG NON-CODING RNAs IN DIAGNOSIS OF ONCOLOGICAL DISEASES IN GENERAL AND CERVICAL CANCER IN PARTICULAR
В.М. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов, В.М. Сибеев, М.В. Тимербулатов ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ВИЧ- ИНФЕКЦИИ	131	V.M. Timerbulatov, Sh.V. Timerbulatov, V.M. Sibaev, M.V. Timerbulatov DIAGNOSIS AND TREATMENT TACTICS OF PATIENTS WITH PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS OF HIV INFECTION
Н.М. Рахматуллина, Г.З. Гарифуллина, Н.А. Сибгатуллина, Д.Г. Ахмедзянова, Г.Н. Закирова, О.Р. Трофимова РОЗАЦЕА	138	N.M. Rakhmatullina, G.Z. Garifullina, N.A. Sibgatullina, D.G. Akhmedzyanova, G.N. Zakirova, O.R. Trofimova ROSACEA
Ш.В. Тимербулатов, Р.М. Гарипов, М.В. Тимербулатов, А.М. Саргсян, Э.Н. Гайнуллина ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ. ЧАСТЬ I	145	Sh.V. Timerbulatov, R.M. Garipov, M.V. Timerbulatov, A.M. Sargsyan, E.N. Gainullina PREVENTION OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN SURGERY. PART I
Э.Р. Хасанова, К.З. Бахтиярова ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ РАССТРОЙСТВА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	152	E.R. Khasanova, K.Z. Bakhtiyarova POSTTRANSPLANTATION DISORDERS OF THE NERVOUS SYSTEM

ЮБИЛЕИ

ДИНА НАУМОВНА ЛАЗАРЕВА (К 95-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)	158
САУБАН НУРЛЫГАЯНОВИЧ ХУНАФИН (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)	160
МАРС ТИМЕРБУЛАТОВИЧ ЮЛДАШЕВ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)	162
ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»	164

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 614.2-053.6/7:355.233.11
© Коллектив авторов, 2017

С.Г. Ахмерова, Д.А. Валишин, Р.Р. Галимов, Р.Я. Нагаев
**ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ
ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В ЭНДЕМИЧНОМ РЕГИОНЕ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

В статье представлены результаты ретроспективного анализа заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в Республике Башкортостан в 2010-2016 гг. Среди заболевших преобладали мужчины трудоспособного возраста (75,2%). В возрастных группах старше 50 лет показатель заболеваемости среди женщин возрастает. В возрастной группе 60 лет и старше соотношение числа заболевших мужчин и женщин составляет 1:1. На фоне традиционных сезонных изменений отмечен рост заболеваемости ГЛПС в декабре в 1,9 раза, в январе в 3,1 раза, в феврале в 4,1 раза. Выявлено увеличение инфицирования на территории домохозяйств (в 38,6% случаев).

За медицинской помощью в течение первых пяти дней от начала заболевания обратилось 72,6% мужчин и 54,6% женщин. Позже пяти суток от начала заболевания госпитализировано 32,4% мужчин и 42,6% женщин. Среди женщин в 1,8 раза чаще, чем среди мужчин, устанавливались тяжелые формы ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), заболеваемость, сезонность, половозрастные особенности.

S.G. Akhmerova, D.A. Valishin, R.R. Galimov, R.Ya. Nagaev
**PECULIARITIES OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME
MORBIDITY IN VARIOUS GROUPS OF POPULATION IN THE ENDEMIC REGION**

The article presents the results of a retrospective analysis of the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the Republic of Bashkortostan for 2010-2016. Among the sick, men of working age predominated (75.2%). In the age groups over 50, the incidence rate among women is increasing. In the age group of 60 years and older, the ratio of the number of sick men and women is 1: 1. Against the background of traditional seasonal changes, the incidence of HFRS increased by 1.9 times in December, 3.1 times in January, and 4.1 times in February. An increase of infection contamination on the territory of households was revealed (in 38.6% of cases).

72.6% of men and 54.6% of women applied for medical care during the first five days after the onset of the disease. Later than five days after the onset of the disease, 32.4% of men and 42.6% of women were hospitalized. Among women, heavy forms of HFRS were established 1.8 times more often than in men.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), morbidity, seasonality, sex-age-related characteristics.

В краевой патологии Республики Башкортостан ведущей природно-очаговой инфекцией, наносящей значительный социально-экономический ущерб государству, является геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) [1,6].

Для ГЛПС характерно многообразие факторов эпидемического процесса как природно-климатических и ландшафтно-биоценологических, так и антропогенных, включающих особенности проживания, характер трудовой деятельности, организацию досуга, финансовое благополучие населения. Это обуславливает низкий уровень прогнозирования и сложность контроля за вспышками заболеваемости ГЛПС [2,4].

Решение существующей проблемы стабилизации и снижения уровня заболеваемости населения ГЛПС находится в плоскости постоянного мониторинга эпидемического процесса и его факторов на определенной территории, внесения корректив в состав групп риска по заражению данной инфекцией [3,5].

Цель исследования – изучить половозрастные особенности заболеваемости ГЛПС среди населения эндемичного региона.

Материал и методы

Нами проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ГЛПС в Республике Башкортостан за 2010-2016 гг. по данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан» и данным ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 4» г. Уфы. Проанализированы данные, полученные из формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», формы федерального статистического наблюдения № 14 «Сведения о деятельности стационара», формы №003/у-80 «Медицинская карта стационарного пациента (история болезни)» (372 ед. за 2010 год, 215 ед. за 2011 год, 256 ед. за 2012 год, 358 ед. за 2013 год, 1439 ед. за 2014 год, 732 ед. за 2015 год, 678 ед. за 2016 год).

При изучении динамики, сезонности, структуры и особенностей заболеваемости учитывался пол, возраст, время заболевания, место жительства, возможные условия инфицирования, сроки обращения за медицинской помощью, особенности первичной диагностики заболевания. Статистическая достоверность различия количественных показателей проводилась по критерию Стьюдента, различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В период 2010-2016 гг. в Российской Федерации показатель заболеваемости ГЛПС возрос с 3,2 до 4,1 на 100 тыс. населения, в Приволжском федеральном округе (ПФО) – с 11,8 до 16,4 на 100 тыс. населения, в Республике Башкортостан – с 33,9 до 34,4 на 100 тыс. населения. Вспышка заболеваемости в ПФО зафиксирована в 2014 году (рис. 1).

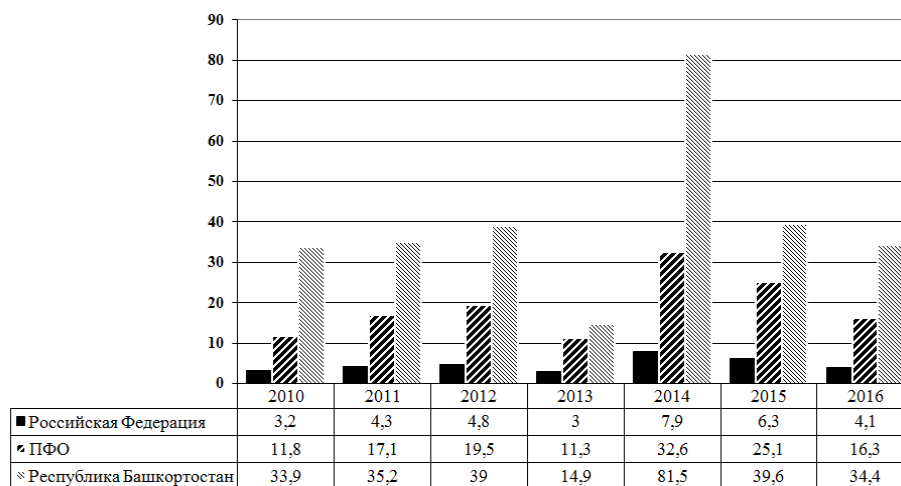


Рис. 1. Показатели заболеваемости ГЛПС за 2010-2016 гг. в Республике Башкортостан в сравнении с показателями по Приволжскому федеральному округу и показателями по Российской Федерации на 100 тысяч населения

В 2016 году доля заболевших в Республике Башкортостан составляла 28,6% от общего числа пациентов в ПФО. Несмотря на то, что в Республике Башкортостан на протяжении последних лет смертность вследствие ГЛПС остается стабильной и составляет от 0,07 до 0,1 на 100 тыс. населения, заболевание протекает более тяжело, а частота осложнений значительно выше, чем в других регионах Российской Федерации [7].

Большинство заболевших ГЛПС составляет активное, трудоспособное население в возрасте от 20 до 50 лет. У 82,6% пациентов ГЛПС зарегистрирована в возрасте от 16 до 60 лет. Дети и пожилые люди старше 60 лет заболевают ГЛПС значительно реже.

По данным наших исследований за последние годы число заболевших в старшей возрастной группе увеличивается. Показатель заболеваемости среди лиц в возрасте 60 лет и старше возрос в 2,1 раза: с $4,20 \pm 0,02$ на 100 тыс. населения в 2010 году до $8,80 \pm 0,04$ на 100 тыс. населения в 2016 году ($P < 0,01$).

Аналогичная тенденция наблюдается среди детей в возрасте от 0 до 17 лет включительно. В 2010 году заболеваемость ГЛПС среди детей составила $1,4 \pm 0,8$ на 100 тыс. населения в 2010 году и $3,2 \pm 0,2$ на 100 тыс. населения в 2016 году ($P < 0,01$).

В соответствии с официальными отчетными данными 75% заболевших составляют мужчины. Средний возраст заболевших мужчин составил $32,6 \pm 1,2$ года, женщин – $38,4 \pm 1,4$ года. Выявлено явное преобладание мужчин в возрастных группах 18-29 лет и 30-39 лет (соотношение числа заболевших мужчин и женщин – 4:1). В более старших возрастных группах показатель заболеваемости среди женщин возрастает, причем в возрастной группе 60 лет и старше соотношение числа заболевших мужчин и женщин составляет 1:1 (рис. 2).

В возрастной группе 60 лет и старше рост заболеваемости связан в основном с увеличением заболеваемости среди женщин. В 2010 году среди мужчин данный показатель составил 62,4 случая на 100 обследованных, среди женщин – 37,6 случая, в 2016 году 51,7 и 48,3 случая соответственно.

Определены гендерные различия в заболеваемости детского населения. Если по данным 2016 года в возрасте от 0 до 14 лет включительно различия в заболеваемости мальчиков и девочек незначительные (2,2 случая на 100 обследованных среди мальчиков и 1,8 случая на 100 обследованных среди девочек), то среди старших подростков (15-17 лет) отмечено явное преобладание числа заболевших юношей над девушками – 5,8 и 1,9 случая соответственно.

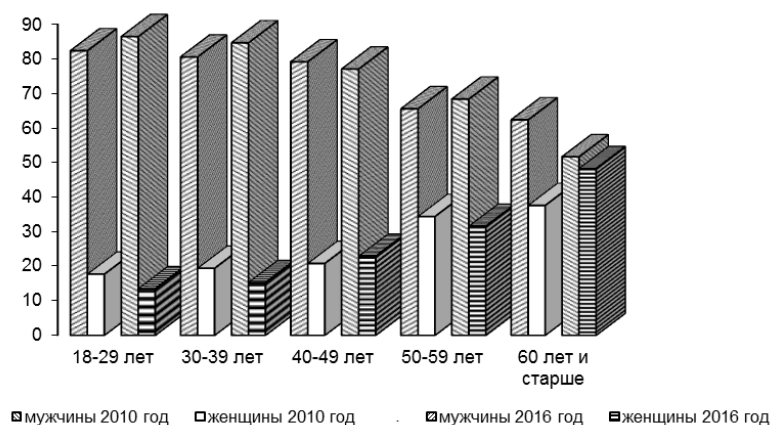


Рис. 2. Показатели распределения больных ГЛПС по возрасту и полу в 2010 и 2016 гг. (на 100 тыс. населения)

На большинстве территорий европейской части РФ регистрация случаев ГЛПС начинается с марта – апреля, нарастает в мае – августе и достигает пика в сентябре – ноябре, снижаясь в декабре – январе. Нами выявлена тенденция роста заболеваемости ГЛПС в период с декабря по февраль. Так, заболеваемость в декабре увеличилась в 1,9 раза (с 2,53 до 5,03 на 100 тыс. населения), в январе в 3,1 раза (с 2,95 до 9,21 на 100 тыс. населения), в феврале в 4,1 раза (с 0,49 до 2,01 на 100 тыс. населения).

Как представлено на рис. 3, если среди мужчин отмечается резкий подъем заболеваемости в летние и осенние месяцы, то для женщин характерен менее выраженный подъем заболеваемости в этот же сезонный период.

При анализе условий заражения выявлено, что 34,6% пациентов связывали воз-

можность инфицирования с кратковременными посещениями леса и парков (отдых, работа, охота, рыбалка, пребывание в загородных лагерях, турпоходах), 28,6% - с бытовыми работами (в подвальных помещениях, сараях, уборка жилых и подсобных помещений), 17,2% – с работой в садах и на огородных участках, 16,4% – с не соблюдением техники безопасности на рабочем месте (строительные, заготовительные, сельскохозяйственные работы, работа на железной дороге, нефтедобыча). Не установлены условия заражения у 3,2% заболевших.

Определены рост инфицирования во время работы в собственном домохозяйстве или на придомовой территории (с 20,3 до 38,6%) и уменьшение показателя инфицирования во время кратковременного посещения леса (с 42,8 до 30,6%).

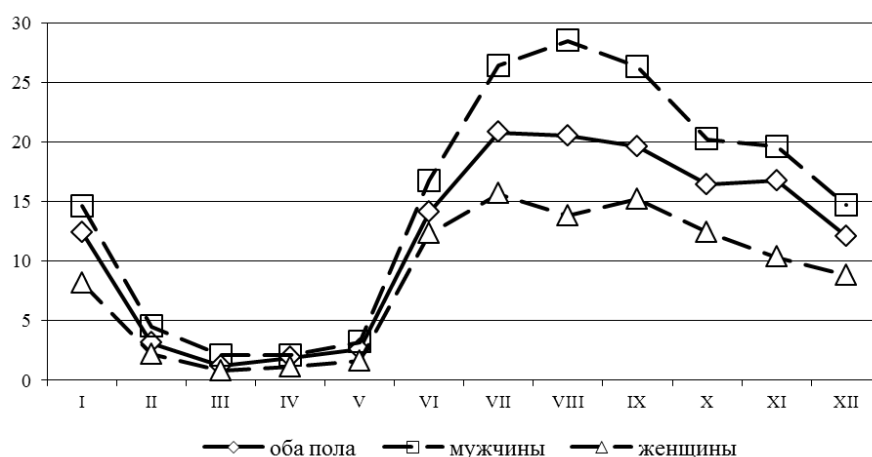


Рис. 3. Сезонная заболеваемость ГЛПС в Республике Башкортостан за 2010-2016 гг. (Р, $\frac{0}{0000}$)

Изменения в сезонности заболеваемости и потенциальных условиях заражения можно объяснить строительством коттеджных поселков и загородных жилых комплексов, которые расположены на земельных участках вокруг городов, в том числе в лесных масси-

вах. Это способствует росту контактов населения с переносчиками инфекции (грызунами) в лесных и лесостепных массивах [3-5].

Госпитализированная заболеваемость с 2010 по 2016 гг. возросла в 1,2 раза (с 33,9 до 39,6 на 100 тыс. населения), 62,3% заболев-

ших обратились за врачебной помощью в течение пяти дней от начала заболевания. Большинство заболевших (62,3%) госпитализированы в стационары на 3-и – 5-е сутки от начала заболевания, 22,6% – на 6-10-е сутки и 15,1% – более чем через 10 суток.

Среди женщин зафиксировано позднее обращение за медицинской помощью. Так, в течение первых пяти дней от начала заболевания за медицинской помощью обратились 72,6% мужчин и 54,6% женщин. Среди женщин отмечены более поздние сроки госпитализации: позже пяти суток от начала заболевания госпитализировано 32,4% мужчин и 42,6% женщин.

При первичном обращении женщинам чаще, чем мужчинам, устанавливался диагноз, связанный с абдоминальной патологией (в 12,6% случаев среди мужчин и в 20,5% случаев среди женщин), с респираторными заболеваниями (в 22,8% случаев среди мужчин и в 28,7% случаев среди женщин). Гинекологическая патология первоначально диагностировалась у 18,4% женщин. Также среди женщин чаще установлены тяжелые формы заболеваний ($10,20 \pm 0,01$ на 100 случаев среди мужчин и $18,40 \pm 0,02$ на 100 случаев среди женщин, $P < 0,01$). Несмотря на то, что уровень заболеваемости ГЛПС среди женщин ниже, чем среди мужчин, показатели смертности вследствие ГЛПС в обеих группах практически одинаковые: 0,075 на 100 тыс. населения сре-

ди мужчин и 0,072 на 100 тыс. населения среди женщин.

Заключение

В период 2010-2016 гг. в Республике Башкортостан показатель заболеваемости ГЛПС возрос с 33,9 до 34,4 на 100 тыс. населения. Большинство заболевших ГЛПС составляет активное, трудоспособное население в возрасте от 20 до 50 лет. Среди заболевших преобладают мужчины трудоспособного возраста (75,2%). В возрастных группах старше 50 лет показатель заболеваемости среди женщин возрастает. В возрастной группе 60 лет и старше соотношение числа заболевших мужчин и женщин составляет 1:1.

Заселение земельных участков вокруг городов приводит к изменению как показателей сезонной заболеваемости ГЛПС, так и условий заражения данной инфекцией. На фоне традиционных сезонных изменений отмечен рост заболеваемости ГЛПС в декабре в 1,9 раза, в январе – в 3,1 раза, в феврале – в 4,1 раза. Выявлено увеличение инфицирования на территории домохозяйств (в 38,6% случаев).

За медицинской помощью в течение первых пяти дней от начала заболевания обратилось 72,6% мужчин и 54,6% женщин. Позже пяти суток от начала заболевания госпитализировано 32,4% мужчин и 42,6% женщин. Среди женщин в 1,8 раза чаще, чем среди мужчин, устанавливались тяжелые формы ГЛПС.

Сведения об авторах статьи:

Ахмерова Светлана Герценовна – д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./ факс: 8 (347) 272-22-19. E-mail: Ahm.63@mail.ru.

Валишин Дамир Асхатович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./ факс: 8 (347) 250-28-96. E-mail: infectio4@mail.ru.

Галимов Радик Рафкатович – главный врач ГБУЗ РБ «Инфекционная клиническая больница № 4». Адрес: г. Уфа, 450015, ул. Запотоцкого 37. Тел./факс 8 (347) 250-28-96. E-mail: UFA.IKB4@doctortb.ru.

Нагаев Ринат Явдатович – д.м.н., доцент, зав. кафедрой общественного здоровья и организации здравоохранения ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347) 272-22-19. E-mail: NagaevRY@doctortb.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности клинического течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Башкирии / Д.А. Валишин [и др.] // Сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экологии человека». – Уфа: АНО «Исследовательский центр информационно-правовых технологий», 2015. – С. 100-102.
2. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – проблема здравоохранения настоящего времени / В.А. Иванис [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – №1. – С. 21-25.
3. Выявление территорий высокого риска заражения ГЛПС в Республике Башкортостан с применением ГИС-технологий / А.В. Иванова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2016. – № 2. – С. 40-44.
4. Эпидемиологические последствия антропогенной трансформации ландшафтов энзоотичной по ГЛПС территории Республики Башкортостан / П.А. Мочалкин [и др.] // Материалы VII ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – М., 2015. – С. 234.
5. Сравнительный анализ очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом Саратовской области / А.В. Рябова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 20 (4). – С. 20-25.
6. Клинико-эпидемиологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Республике Башкортостан / Г.М. Хасанова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, № 51. – С. 350-350.
7. Заболеваемость ГЛПС в Республике Башкортостан за 2016 год: Отчет Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Башкортостан [Электронный ресурс] / Официальный сайт Управления Роспотребнадзора по РБ. URL http://www.02.rosпотребнадзор.ru/content/167/35117/?sphrase_id=30937 (дата обращения: 10.10.2017).

З.Х. Корнилова¹, О.В. Демикова¹, С.А. Оприщенко², А.А. Поляков²**МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ
ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАН, г. Москва²ГБУЗ «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина», г. Москва

В статье коллектив авторов рассматривает медико-социальные аспекты у больных с впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. С этой целью обследован 101 пациент с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Было выделено две группы: 1-я группа – 60 пациентов с высокой приверженностью к лечению (проводили курсы противотуберкулезной терапии (ПТТ), антиретровирусной терапии (АРВТ) при наличии токсических и аллергических реакций – плазмаферез (ПА), при развитии тяжелых деструктивных форм туберкулеза с массивным бактериовыделением и неэффективным курсом интенсивной фазы ПТТ – внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК); 2-я группа – 41 пациент с низкой приверженностью к лечению (проводили только ПТТ и АРВТ, от ПА и ВЛОК больные отказались). Полученные результаты выявили наиболее значимые социальные факторы, влияющие на приверженность к лечению у больных с ко-инфекцией (ТБ/ВИЧ), показали их влияние на эффективность проводимой противотуберкулезной и антиретровирусной терапии. На основании полученных результатов сделаны выводы о том, что социальные условия (место жительства, наличие жилой площади, семьи и детей; характер бытовых контактов, вид образования, трудовая занятость, наличие судимости и асоциальных привычек) влияют на приверженность к антиретровирусной и противотуберкулезной терапии у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, у социально адаптированных пациентов с устойчивой мотивацией и высокой приверженностью к лечению при наличии впервые выявленного туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции возможно добиться клинической эффективности, положительной рентгено-лабораторной динамики и купирования нежелательных явлений. Социально не благоприятные факторы, вызывающие дезадаптацию личности в обществе, снижающие мотивацию и приверженность к лечению, способствуют низкой эффективности противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных с ко-инфекцией (ТБ/ВИЧ) и ухудшают витальный прогноз.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, социальные факторы.

Z.Kh. Kornilova, O.V. Demikhova, S.A. Oprishenko, A.A. Polyakov

**MEDICAL AND SOCIAL ISSUES OF PATIENTS NEWLY DIAGNOSED
WITH TUBERCULOSIS IN THE LATE STAGES OF HIV-INFECTION**

In this article authors team explored medical and social aspects in patients newly diagnosed with tuberculosis in the late stages of HIV-infection. For this purpose, we examined 101 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis combined with HIV-infection. Two groups were formed: the first group – 60 patients with high adherence to treatment (courses of TB (PTT), antiretroviral therapy (ART), in the presence of toxic and allergic reactions – plasmapheresis (PA) in the development of severe destructive forms of tuberculosis with massive smear and inefficient course of the intensive phase of PTT-intravenous laser irradiation of blood (VLOK); the second group – 41 patients with low adherence to treatment (only PTT and ART were performed, patients refused PA and VLOK). The results revealed the most significant social factors affecting adherence to treatment in patients with co-infection (TB / HIV), also showed their effect on the effectiveness of the anti-TB and antiretroviral therapy. Based on these results the following conclusions have been made: 1. The social conditions (residence, the presence of living space, families and children, the nature of household contacts, type of education, employment, criminal record and antisocial habits) affect adherence to antiretroviral and anti-TB treatment in TB patients with advanced HIV-infection. 2. In socially adapted patients with stable high motivation and commitment to treatment in the presence of new-onset tuberculosis in the late stages of HIV-infection, it is possible to achieve clinical efficacy, positive X-ray laboratory dynamics and relief of adverse events. 3. Adverse social factors, causing maladjustment of the individual in society, reduce motivation and commitment to treatment, contribute to the low efficiency of anti-TB and antiretroviral therapy in patients with co-infection (TB / HIV) and impair the vital prognosis.

Key words: tuberculosis, HIV infection, social factors.

За период 2011-2015гг. неуклонно возросло количество ВИЧ-инфицированных пациентов с впервые выявленным туберкулезом (с 11 839 до 16 100), соответственно, прогрессивно увеличивается заболеваемость туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных (с 1881,5 на 100 000 населения до 2043,1 на 100 000 населения) [2].

Туберкулез у больных СПИД является одной из наиболее частых и ранних оппортунистических инфекций и составляет 50-75% от общего числа всех случаев легочной инфекции [1]. По оценкам ВОЗ в начале 21 века в мире ежегодно развивается около 9 млн. новых случаев туберкулеза и почти 10% из них сочетаются с ВИЧ-инфекцией [5]. Общая ситуация по ВИЧ-инфекции в разных странах

мира ухудшается и имеет тенденцию к генерализации эпидемии [3].

Пациентам с туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проводят длительные курсы противотуберкулезной и антиретровирусной терапии [4]. Эффективность лечения зависит не только от состояния иммунного статуса и клинической формы туберкулеза, но и от приверженности больного к лечению, наличия устойчивой мотивации и степени его адаптации к меняющимся медицинским и социальным условиям [6]. Поэтому оценка медико-социальных аспектов в лечении больных с ко-инфекцией (ТБ/ВИЧ) в настоящее время представляет собой несомненную актуальность.

Цель исследования – изучить медико-социальные аспекты у больных с впервые вы-

явленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Материал и методы

В течение 2010-2015 гг. на базе Государственного казенного учреждения здравоохранения г. Москвы «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина» нами обследован 101 пациент с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Было выделено две группы: 1-я группа – 60 пациентов с высокой приверженностью к лечению (проводили курсы противотуберкулезной терапии (ПТТ), антиретровирусной терапии (АРВТ), при наличии токсических и аллергических реакций – плазмаферез (ПА); при развитии тяжелых деструктивных форм туберкулеза с массивным бактериовыделением и неэффективным курсом интенсивной фазы ПТТ – внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК); 2-я группа – 41 пациент с низкой приверженностью к лечению (проводили только ПТТ и АРВТ, от ПА и ВЛОК больные отказались). Критериями включения в 1-ю группу служили: поздняя стадия ВИЧ-инфекции (4А-, 4Б-, 4В-стадии), наличие впервые выявленного туберкулеза органов дыхания, в том числе с лекарственной устойчивостью; токсические и аллергические реакции от применения ПТТ и АРВТ, неблагоприятные биохимические и иммунологические показатели. Критериями включения во 2-ю группу служили: поздняя стадия ВИЧ-инфекции (4А-, 4Б-, 4В-стадии), наличие впервые выявленного туберкулеза органов дыхания, отсутствие ток-

сико-аллергических побочных реакций от применяемых схем ПТТ и АРВТ, биохимические показатели крови в пределах референсных значений, неблагоприятные иммунологические показатели. Всем пациентам проводили комплексное обследование, включающее в себя социальное анкетирование, клиническое, рентгенологическое, лабораторное обследование. После установления диагноза всем пациентам проводилось комплексное антиретровирусное и противотуберкулезное лечение.

Статистический анализ осуществляли с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Для определения статистической значимости различий признаков в группах больных применялся критерий χ^2 или точный тест Фишера с $p < 0,05$; $\leq 0,01$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов в исследуемых группах составил $34,2 \pm 1,1$ года с индивидуальными колебаниями от 24 до 57 лет. При этом наибольшее количество пациентов 1- и 2-й групп составили возрастную группу 31 год – 40 лет (68,3 и 46,3% соответственно). Во 2-й группе достоверно выше доля пациентов в возрасте 20-30 лет – 17 (41,5%) ($p \leq 0,05$) в отличие от таковых в 1-й группе – 13 (21,7%). Пациенты возрастной категории 41 год – 50 лет в 1- и 2-й группах были представлены в значительно меньшем количестве – 4 (6,7%) и 4 (9,8%) соответственно. Пациентов в возрасте 51 года и старше в исследуемых группах отмечали в единичных количествах – 2 (3,3%) и 1 (2,4%) соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Возрастной состав среди пациентов 1- и 2-й групп							
Возраст, лет (n=101)	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=41)		Всего (n=101)		Достоверность различий между признаками (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
20-30	13	21,7	17	41,5	30	31,6	1-2($p \leq 0,05$)
31-40	41	68,3	19	46,3	60	59,4	-
41-50	4	6,7	4	9,8	8	7,9	-
51 и >	2	3,3	1	2,4	3	3	-
Средний возраст	$34,9 \pm 1,1$		$33,4 \pm 1,0$		$34,2 \pm 1,1$		-

Изучение полового состава показало статистически достоверное превалирование мужчин в исследуемых группах (75,2% и 24,8% соответственно) ($p \leq 0,05$). Однако срав-

нение полового состава 1- и 2-й групп показало однородный характер в соотношении мужчин (71,7% и 80,5% соответственно) и женщин (28,3% и 19,5% соответственно) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение по полу среди пациентов 1- и 2-й групп, %							
Пол	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=41)		Всего (n=101)		Достоверность различий между признаками (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Мужчины	43	71,7	33	80,5	76	75,2	-
Женщины	17	28,3	8	19,5	25	24,8	-

Исследуемым пациентам проводили обследование и лечение в условиях специализированного лечебного учреждения, средняя длительность пребывания в стационаре составила $125,0 \pm 5,5$ койко/дня. При этом пациенты 1-й

группы пребывали в стационаре более длительное время – $138,2 \pm 9,5$ койко/дня по сравнению с больными 2-й группы – $105,4 \pm 8,42$ койко/дня.

Нами проведен анализ распределения пациентов в исследуемых группах по месту

их жительства. Установлено, что среди больных 1-й группы было достоверно больше жителей г. Москвы с наличием постоянной регистрации – 32 (53,3%) по сравнению с пациентами 2-й группы – 6 (14,6%) ($p \leq 0,001$). Примерно с одинаковой частотой в 1- и 2-й группах регистрировали жителей Московской области – 7 (11,7%) и 6 (14,6%) соответственно и стран СНГ – 7 (11,7%) и 8 (19,5%). Жителей регионов РФ достоверно чаще отмечали среди пациентов 2-й группы – 14 (34,1%) по сравнению с 1-й группой – 11 (18,3%) ($p \leq 0,004$). Особое внимание обращали на лиц без определенного места жительства (БОМЖ), которых достоверно чаще регистрировали во 2-й группе – 7 (17,1%) по сравнению с больными 1-й группы – 3 (5%) соответственно ($p \leq 0,003$) (рис. 1).



Рис. 1. Распределение по месту жительства среди пациентов 1- и 2-й групп

Нами исследованы условия проживания пациентов до момента госпитализации в специализированный стационар. Установлено, что больные 1-й группы в подавляющем большинстве проживали в отдельной квартире – 55 (91,7%) в отличие от пациентов 2-й группы – 22 (53,7%), однако разница не имела статистической достоверности. Напротив, во 2-й группе достоверно чаще регистрировали лиц, проживающих в условиях общежития, – 17 (41,5%) в отличие от таковых в 1-й группе – 5 (8,3%) ($p \leq 0,003$). Пациентов, проживающих в условиях коммунальной квартиры, и бездомных в 1-й группе не регистрировали; во 2-й группе – таковых отмечали в единичном количестве – по 1 (2,4%) соответственно.

Проанализированы бытовые контакты пациентов исследуемых групп непосредственно перед госпитализацией в специализированный стационар. Установлено, что больные 1-й группы достоверно чаще проживали на одной жилой площади со своими родственниками – 38 (63,3%) в отличие от пациентов 2-й группы – 12 (29,3%) ($p \leq 0,005$). Больные 2-й группы

достоверно чаще проживали одни – 23 (56,1%) в отличие от пациентов 1-й группы – 12 (20%) ($p \leq 0,002$). Кроме того, пациенты 1-й группы чаще имели семью – 7 (11,7%) в отличие от таковых во 2-й группе – 2 (4,9%), однако, разница не имела достоверности. Проживание на одной жилой площади с гражданской женой (мужем) было единичным в 1-й – 3 (5%) и 2-й – 4 (9,8%) группах (рис. 2).

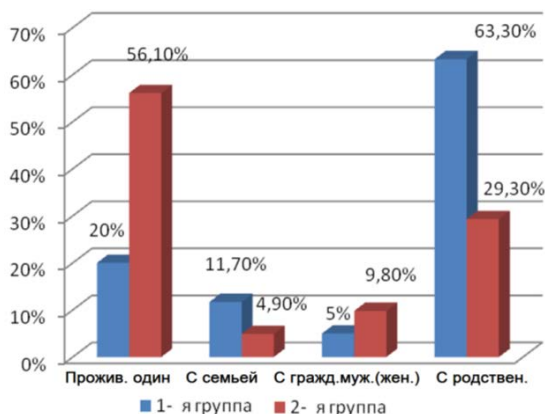


Рис. 2. Бытовой контакт среди пациентов 1- и 2-й групп

Нами изучен такой социальный фактор, как наличие детей у пациентов исследуемых групп. Больные 1- и 2-й групп чаще не имели детей – 44 (73,3%) и 32 (78%) соответственно. Семьи пациентов 1- и 2-й групп, в которых были дети – 16 (26,7%) и 9 (22%) соответственно, чаще всего имели по одному ребенку – 12 (75%) и 6 (66,7%) соответственно.

Среди пациентов исследуемых групп изучены наличие и вид образования. Наличие какого-либо образования установлено практически у всех пациентов 1- и 2-й групп – 60 (100%) и 39 (95,1%) соответственно. При этом в 1-й группе чаще регистрировали среднее – 21 (35%) и среднее специальное – 26 (43,3%) образование. Во 2-й группе чаще отмечали наличие среднего образования – 17 (43,6%) и достоверно чаще – неполного среднего образования – 12 (30,8%) ($p \leq 0,04$). Реже среди пациентов 1-й группы имело место незаконченное высшее образование – 3 (5%), во 2-й группе таковых не было. Среди пациентов 1-й группы достоверно чаще регистрировали больных с высшим образованием – 6 (10%) в отличие от 1-й группы – 1 (2,6%) (табл. 3).

Несмотря на наличие образования, большинство исследуемых пациентов 1-й группы достоверно чаще не имели работы – 52 (86,7%) по сравнению с теми, кто имел трудовую занятость в виде постоянной работы – 8 (13,3%) ($p \leq 0,001$). Во 2-й группе наблюдали аналогичную пропорцию между безработными – 36 (87,8%) и работающими пациентами – 5 (12,2%) ($p \leq 0,001$).

Наличие и вид образования среди пациентов 1- и 2-й групп, %

Образование	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=41)		Всего (n=101)		Достоверность различий между признаками (p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Не имеют	0	0	2	4,9	2	2	-
Имеют	60	100	39	95,1	99	98	-
В том числе:							
Неполное среднее	4	6,7	12	30,8	16	16,2	1-2 (p≤0,04)
Среднее	21	35	17	43,6	38	38,4	-
Среднее специальное	26	43,3	9	23,1	35	35,4	-
Незаконченное высшее	3	5	0	0	3	3	-
Высшее	6	10	1	2,6	7	7,1	1-2 (p≤0,01)

Исследуя социальные факторы, мы обращали внимание на наличие судимостей в прошлом. Установлено, что у большинства пациентов 1-й группы – 35 (58,3%) и 2-й группы – 29 (70,7%) соответственно не было судимостей. Чаще имели в прошлом судимость больные 1-й группы – 25 (41,7%) в отличие от таковых 2-й группы – 12 (29,3%), однако статистически достоверной разницы мы не заметили. Из них в 1-й группе достоверно реже имела условная судимость – 4 (16%), чаще пациенты в прошлом отбывали наказание в местах лишения свободы – 21 (84%) (p≤0,001). Во 2-й группе наблюдали аналогичную тенденцию – 1 (8,3%) человек с условной судимостью и 11 (91,7%) человек отбывали наказание в местах лишения свободы (p≤0,001). Средняя длительность пребывания в тюремном заключении составила 3,7±1,1 года. При этом более длительный срок пребывания в местах лишения свободы достоверно чаще регистрировали у пациентов 1-й группы – 5,1±1,2 года (p≤0,05) в отличие от 2-й группы – 2,2±0,8 года (рис. 3).

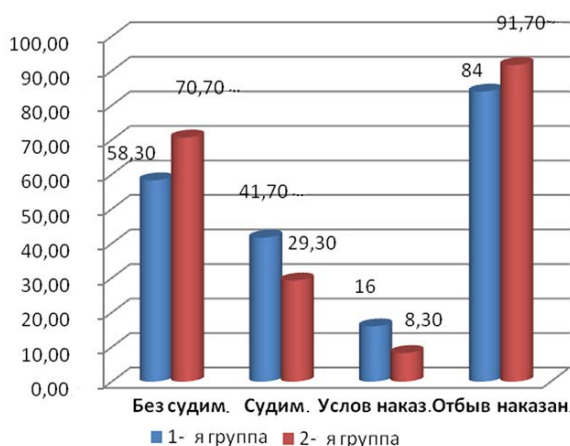


Рис. 3. Наличие судимости среди пациентов 1- и 2-й групп, %

Несмотря на социальную отягощенность, пациенты всех исследуемых групп принимали противотуберкулезную и антиретровирусную терапию в условиях специализированной клиники, соблюдая все требования больничного режима. Однако в 15 (14,9%) случаях больных 1- и 2-й групп при-

шлось выписать из стационара в силу различных причин социального характера. Достоверно чаще такие пациенты находились во 2-й группе – 10 (24,4%) (p≤0,001) в отличие от таковых в 1-й группе – 2 (6,7%). Среди причин выписки больных 1- и 2-й групп отмечали: употребление спиртных напитков – 2 (3,3%) и 0 (0%) соответственно; употребление психоактивных веществ – 2 (3,3%) и 0 (0%) соответственно; нарушение режима стационара – 0 (0%) и 9 (22%) соответственно; арест правоохранительными органами – 1 (1,7%) и 2 (2,4%) соответственно.

У всех пациентов исследуемых групп был установлен впервые выявленный туберкулез легких в сочетании с внелегочными формами различных локализаций. Проанализирована длительность периода времени от момента обнаружения ВИЧ до развития туберкулеза. Установлено, что более длительный временной интервал достоверно чаще регистрировали среди пациентов 1-й группы (5,6±0,7 года) (p≤0,003) в отличие от больных 2-й группы (2,2±0,6 года).

Структура клинических форм туберкулеза в обеих группах была однородной, превалировала диссеминированная форма туберкулеза легких – 70 (69,3%), в активной фазе с преобладанием инфильтративного компонента – 76 (75,2%), в сочетании с различными локализациями внелегочного туберкулеза – 101 (100%). Среди внелегочных форм туберкулеза преобладали: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 60 (59,4%), туберкулез селезенки – 47 (46,5%), туберкулез печени и поджелудочной железы – 15 (14,9%). При этом в обеих группах отмечали высокую частоту обнаружения МБТ – 67 (66,3%) и ДНК МБТ – 55 (82,1%), а также лекарственную устойчивость МБТ в 35 (34,7%) случаев.

По окончании проведенного лечения мы наблюдали положительную клинкорентгенологическую динамику у всех пациентов 1-й группы – 60 (100%) и уменьшение частоты бактериовыделения с 42 (70%) до 13 (31%). Во 2-й группе по окончании лечения наблюдали купирование клинической симп-

томатики у 36 (87,8%) пациентов. При этом среди пациентов 2-й группы к окончанию лечения отмечали наличие диареи – 13 (31,7%), потерю массы тела – 8 (19,5%) в среднем на $3,7 \pm 0,2$ кг; высокую частоту развития аллергических реакций – 26 (63,4%), отрицательную рентгенологическую динамику – 12 (29,3%) и незначительное снижение частоты бактериовыделения с 25 (61%) до 24 (58,5%).

Анализируя клинические и социальные факторы в исследуемых группах, нами были установлены характерные особенности для пациентов каждой группы. В 1-й группе преобладали пациенты мужского пола возрастной группы 31 год – 40 лет, преимущественно жители г. Москвы, проживающие в отдельной квартире с родственниками, не имеющие детей, с наличием среднего и среднего специального образования, безработные, имеющие судимость в 41,7% случаев с отбыванием наказания в местах лишения свободы, пребывающие на лечении в условиях специализированной клиники в течение $137,3 \pm 9,8$ койко/дня, соблюдающие больничный режим во время своего пребывания в стационаре. Туберкулез развивался у них через $5,6 \pm 0,7$ года после обнаружения ВИЧ-инфекции.

Во 2-й группе исследуемых чаще регистрировали пациентов мужского пола возрастной группы 21 год – 40 лет, жителей регионов РФ и стран СНГ, проживающих в отдельной квартире или общежитии без родственников, не имеющих детей, с наличием неполного среднего и среднего образования, безработных, чаще не имеющих судимости, пребывающих на лечении в условиях специализированной клиники в течение $105,4 \pm 8,42$ койко/дней, выписанные из стационара за нарушение больничного режима в 24,4% случаев. Туберкулез развивался у них через $2,2 \pm 0,6$ года после обнаружения ВИЧ-инфекции.

Проведенный анализ показал, что пациенты 1-й группы были более адаптированными в социуме, что сказалось на их высокой приверженности к АРВТ, в результате чего туберкулезный процесс развивался в более поздние сроки. У больных 1-й группы регистрировали тяжелые клинические формы туберкулеза со склонностью к диссеминации и

высокой частотой бактериовыделения. Однако дисциплинированность в лечении, соблюдение стационарного режима и отсутствие асоциального поведения позволили провести полноценную ПТТ, применить комплексные методы коррекции нежелательных явлений (ПА и ВЛОК), добиться высокой клинической эффективности и положительной рентгенолабораторной динамики.

Пациенты 2-й группы в подавляющем большинстве были социально дезадаптированными личностями, имели низкую приверженность к АРВТ, вследствие чего туберкулезный процесс у них развивался через достаточно короткое время от момента обнаружения ВИЧ-инфекции. Несоблюдение больничного режима, отсутствие дисциплины в приеме противотуберкулезных препаратов, отказ от комплексной коррекции нежелательных явлений (ПА, ВЛОК) способствовали низкой эффективности проводимой терапии, развитию побочных реакций и неудовлетворительной клинико-рентгенологической динамики по сравнению с пациентами 1-й группы.

Выводы

1. Социальные условия (место жительства, наличие жилой площади, семьи и детей; характер бытовых контактов, вид образования, трудовая занятость, наличие судимости и асоциальных привычек) влияют на приверженность к антиретровирусной и противотуберкулезной терапии у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

2. У социально-адаптированных пациентов с устойчивой мотивацией и высокой приверженностью к лечению при наличии впервые выявленного туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции возможно добиться клинической эффективности, положительной рентгенолабораторной динамики и купирования нежелательных явлений.

3. Социально не благоприятные факторы, вызывающие дезадаптацию личности в обществе, снижающие мотивацию и приверженность к лечению, способствуют низкой эффективности противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных с коинфекцией (ТБ/ВИЧ) и ухудшают витальный прогноз.

Сведения об авторах статьи:

Корнилова Зульфира Хусановна – д.м.н., профессор, в.н.с. ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАН. Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, 2

Демикова Ольга Владимировна – д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАН. Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, 2. E-mail: demikhova@mail.ru.

Оприщенко Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 141504, г. Солнечногорск, ул. Рабухина, 7. E-mail: tbr@zdrav.mos.ru.

Поляков Алексей Александрович – зав. отделением гемосорбции ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 141504, Московская обл., г. Солнечногорск, ул. Рабухина, 7. E-mail: kaju-kovalnp@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационный бюллетень №38 «ВИЧ-инфекция» / В.В. Покровский [и др.] - М.: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, 2013. – 53 с.
2. Ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации за 2015 г. // Данные Федерального Центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза – М., 2016. – 69 с.
3. Туберкулез. Информационный бюллетень ВОЗ. – 2017 г. [Электронный ресурс]// URL: <http://minzdrav.rkomi.ru/content/image-news/50987/TB%20Euro%20Fact%20Sheet.pdf> (дата обращения 24.04.2017)
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – М., 2014. – 38 с.
5. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией как национальная проблема / О.П. Фролова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 10. – С.9-12.
6. Хоффман, К. Лечение ВИЧ-инфекции / К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. – М.: Р. Валент, 2012. – 736 с.

УДК 613.71/73-057.875-055.1/3

© Коллектив авторов, 2017

Р.Н. Зигитбаев, Г.Х. Ахмадуллина, Е.А. Поварго, Т.Р. Зулкарнаев
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ШКОЛЬНИКОВ
 В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННЫХ ГОРОДОВ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Проведены сравнительная оценка состояния здоровья 4485 детей младшего школьного возраста, проживающих в гг. Уфа, Салават и Ишимбай, и анализ уровня их физического развития и распределения по группам здоровья. Установлено, что самые низкие показатели встречаются как у мальчиков, так и у девочек в г. Ишимбае. Но самая неблагоприятная картина сложилась в г. Уфе, где оказалась наименьшей доля детей с гармоничным развитием и детей с I группой здоровья, III группу здоровья имеют 28,37% школьников. На первом месте как в структуре заболеваемости, так и в распространенности заболеваний у детей 7-11 лет стоят болезни органов дыхания. Второе и третье места занимают болезни костно-мышечной системы и болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, только в г. Салавате на третьем месте находятся болезни глаза и его придаточного аппарата. Отмечено, что большинство детей имеют повышенный риск развития заболеваний, связанный с условиями и образом жизни ребенка.

Ключевые слова: школьники, здоровье, физическое развитие, организация здравоохранения.

R.N. Zigitbaev, G.Kh. Akhmadullina, E.A. Povargo, T.R. Zulkarnaev
**COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE HEALTH STATUS
 OF SCHOOLCHILDREN IN INDUSTRIAL CITIES
 OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

State of health of 4485 primary school children in the cities Ufa, Salavat and Ishimbai has been comparatively assessed and analyzed on the basis of physical fitness and distribution by health groups. It is established that the lowest values are found both in boys and girls in Ishimbai. But the most unfavorable picture was in the city of Ufa, showing the smallest proportion of children with harmonious development and children with first group of health, and 28,37% of schoolchildren has the third group of health. The first place, both in the structure of morbidity and in the prevalence of diseases among children of primary school age, is occupied by respiratory diseases. Second and third places are held by diseases of the musculoskeletal system, diseases of the endocrine system, eating metabolic disorders, only in the city of Salavat the diseases of the eye came third. It is noted that most children have an increased risk of developing diseases associated with the conditions and way of life of the child.

Key words: schoolchildren, health, physical fitness, health organization.

Важность изучения особенностей роста и развития подрастающего поколения для антропологии и гигиены детства неоднократно отмечается ведущими представителями отечественной науки [1-3].

В последнее время состояние здоровья детского населения становится предметом чрезвычайно острой тревоги общественности. Социальные последствия снижения уровня здоровья детей затрагивают такие вопросы, как неготовность к обучению в школе, ограничения к службе в армии и профессиональной пригодности, нарушения формирования и реализации репродуктивного потенциала и

как результат ухудшение демографических показателей.

Здоровье человека является результатом многих слагаемых. Применительно к детскому контингенту оно складывается из уровня физического, умственного развития, а также функциональных показателей организма в различные возрастные периоды, состояния адаптационно-приспособительных механизмов в процессе роста, заболеваемости, состояния неспецифической резистентности, реактивности, иммунной защиты и др. [4].

Здоровье населения в целом и прежде всего детей формируется под влиянием цело-

го ряда факторов, в том числе социальных и гигиенических условий жизни (25-40%), антропогенных загрязнений окружающей среды (25%), внутришкольной среды (21-27%), медицинской активности и качества оказания медицинской помощи (25%) [6].

Цель исследования – комплексное исследование физического развития и состояния здоровья младших школьников, обучающихся в общеобразовательных учреждениях городов, характеризующихся различным уровнем социального развития и антропогенной нагрузки.

Материал и методы

Объектом нашего исследования было выбрано детское население 7-11 лет, постоянно проживающее в гг. Уфа, Салават и Ишимбай (более 5 лет). Уфа является крупнейшим промышленным городом региона, уровень загрязнения окружающей среды в котором превышает средний уровень загрязнения по республике, что не может не сказываться на темпах физического развития детей и состоянии здоровья подрастающего поколения. Салават – крупный центр нефтеперерабатывающей и нефтехимической промышленности. Ишимбай является одноотраслевым городом со средней численностью населения.

На первоначальном этапе работы нами было получено информированное добровольное согласие на медицинское обследование детей от родителей (законных представителей). Было обследовано 4485 детей, обучающихся в 1 – 4 классах, среди них было 2323 (51,79%) мальчика и 2162 (48,2%) девочки. При этом в г. Уфе обследовано 2713, в г. Салавате – 645, в г. Ишимбае – 1127 детей в возрасте 7-11 лет.

Все антропометрические измерения (рост, вес, окружность грудной клетки) проводились по унифицированной методике с использованием стандартного инструментария [5].

Оценка состояния здоровья детей, заключающаяся в выкопировке результатов углубленных медицинских осмотров из медицинской карты ребенка (ф.026-у), проводилась в соответствии с Приложением № 2 Правил комплексной оценки состояния здоровья несовершеннолетних к Порядку прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них, утвержденному приказом Минздрава РФ от 21.12.2012 г. № 1346н [7].

Для выявления наиболее значимых факторов, влияющих на состояние здоровья детей младшего школьного возраста, нами использована анкета для родителей, включающая в

себя вопросы, состоящие из 3 блоков. Первый блок был направлен на изучение медико-биологических факторов риска периода беременности и родов. Второй блок позволил изучить факторы риска раннего детства. Третий блок был направлен на изучение факторов риска, обусловленных условиями и образом жизни ребенка.

Социологическим опросом были одновременно охвачены 667 семей, имеющих детей младшего школьного возраста (55,17% девочек и 44,83% мальчиков). На основе полученных данных была проведена оценка риска развития отклонений в состоянии здоровья детей с использованием методики, предложенной кафедрой гигиены детей и подростков ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Для обработки и анализа полученных данных применялись современные методы математической статистики с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Office Excel».

Результаты и обсуждение

Сравнение средних значений длины тела у девочек выявило более низкие показатели в г. Ишимбае по сравнению с показателями сверстниц в гг. Уфе и Салавате во всех возрастных группах, кроме одиннадцатилетних. А длина тела у младших школьников в гг. Уфе и Салавате достоверных различий не имела (табл. 1).

Масса тела и окружность грудной клетки у девочек г. Ишимбая в 7 лет были меньше, чем у сверстниц гг. Уфы и Салавата, и меньше, чем у уфимских девочек в возрасте 10 и 11 лет. В остальных случаях показатели статистически не различаются.

Анализ аналогичных данных у мальчиков показал несколько иную картину: длина тела мальчиков г. Ишимбая была достоверно ниже, чем у сверстников г. Уфы в 7 и 8 лет, и ниже, чем у сверстников г. Салавата 7, 9 и 10 лет. А девятилетние мальчики г. Уфы имели примерно такой же рост, как сверстники г. Ишимбая и были достоверно ниже, чем мальчики г. Салавата (табл. 2).

Масса тела мальчиков в исследуемых городах статистически не различается, исключение составляют 7- и 11-летние мальчики г. Ишимбая, вес которых был меньше, чем у сверстников г. Салавата.

Окружность грудной клетки оказалась меньше у младших школьников г. Ишимбая по сравнению со сверстниками г. Салавата в возрасте 7 и 9 лет, а у девятилетних мальчиков г. Уфы меньше, чем у мальчиков г. Салавата.

При оценке физического развития детей исследуемых городов по региональным центильным таблицам [8] установлено, что 74,43% младших школьников имеют гармоничное физическое развитие, дисгармоничное у 20,44% и у 5,13% школьников – резко дисгармоничное физическое развитие. При этом

доля гармонично развитых девочек достоверно выше, чем мальчиков (табл. 3).

Отмечено, что доля детей с гармоничным физическим развитием была достоверно ниже в г. Уфе (67,26%) по сравнению с гг. Салават (83,49%) и Ишимбай (82,51%, $p < 0,001$) (табл. 4).

Таблица 1

Сравнительная оценка антропометрических показателей девочек гг. Уфы, Ишимбая и Салавата				
Возраст, лет	г. Уфа	г. Салават	г. Ишимбай	Достоверность различий
Длина тела, см				
7	125,06±0,46	126,24±1,05	122,18±0,49	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
8	128,33±0,35	128,05±0,82	126,97±0,50	$p_{1-3} < 0,05$
9	132,62±0,33	133,71±0,80	131,27±0,51	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$
10	138,68±0,35	138,81±0,89	137,11±0,54	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
11	141,61±0,40	143,63±1,31	141,50±0,93	
Масса тела, кг				
7	25,46±0,40	26,17±1,11	23,58± 0,37	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
8	26,94±0,32	27,03±0,75	27,11±0,56	
9	29,07±0,35	29,09±0,79	28,14±0,44	
10	33,59±0,39	32,09±0,76	31,90±0,52	$p_{1-3} < 0,05$
11	34,90±0,46	34,59±1,12	32,21±0,61	$p_{1-3} < 0,001$
Окружность грудной клетки, см				
7	61,15±0,38	61,77±1,02	58,81± 0,39	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$
8	62,43±0,32	62,25±0,74	61,81±0,52	
9	64,00±0,31	63,20±0,67	62,73±0,43	$p_{1-3} < 0,05$
10	67,39±0,35	66,26±0,64	65,63±0,47	$p_{1-3} < 0,01$
11	68,42±0,39	67,94±0,93	66,66±0,80	$p_{1-3} < 0,05$

Таблица 2

Сравнительная оценка антропометрических показателей мальчиков гг. Уфы, Ишимбая и Салавата				
Возраст, лет	г. Уфа	г. Салават	г. Ишимбай	Достоверность различий
Длина тела, см				
7	125,06±0,46	125,85±0,95	122,46± 0,50	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
8	128,33±0,35	127,94±0,54	126,88±0,43	$p_{1-3} < 0,001$
9	132,62±0,33	134,06±0,63	132,00±0,51	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
10	138,68±0,35	139,34±0,60	137,48±0,50	$p_{2-3} < 0,05$
11	141,61±0,40	142,47±0,65	140,87±0,71	
Масса тела, кг				
7	25,46±0,40	26,16±0,81	24,32± 0,41	$p_{2-3} < 0,05$
8	26,94±0,32	26,84±0,47	26,36±0,40	
9	29,07±0,35	29,70±0,56	29,03±0,48	
10	33,59±0,39	33,42±0,56	32,21±0,61	
11	34,90±0,46	36,44±0,87	33,74±0,84	$p_{2-3} < 0,05$
Окружность грудной клетки, см				
7	61,15±0,38	62,77±0,77	60,53± 0,43	$p_{2-3} < 0,05$
8	62,43±0,32	62,59±0,72	62,39±0,38	
9	64,00±0,31	65,50±0,54	64,41±0,46	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
10	67,39±0,35	68,05±0,49	67,08±0,51	
11	68,42±0,39	70,41±1,02	68,26±0,72	

Таблица 3

Сравнительная оценка гармоничности физического развития детей младшего школьного возраста в зависимости от пола в гг. Уфа, Салават, Ишимбай, %			
Гармоничность физического развития	Девочки	Мальчики	Достоверность различий
Гармоничное	75,95	72,48	$p < 0,05$
Дисгармоничное	19,54	21,59	
Резко дисгармоничное	4,50	5,93	

Соответственно, доля детей 7-11 лет с дисгармоничным физическим развитием была достоверно выше в г. Уфе, по сравнению с гг. Салават и Ишимбай.

При комплексной оценке состояния здоровья детей младшего школьного возраста исследуемых городов установлено, что I

группу здоровья имеют 24,42% детей, II группу – 50,49%, III группу – 25,09% (табл. 5).

При сравнении распределения по группам здоровья мальчиков и девочек гг. Уфа, Салават, Ишимбай статистически достоверных различий не выявлено. Сравнительный анализ распределения по группам здоровья детей в

исследуемых городах показал, что наименьшее число детей с I группой здоровья проживают в г. Уфа – 18,01%, а наибольшее в г. Ишимбай 38,57% ($p < 0,001$). Больше всего детей со II и III группами здоровья было в г. Уфа – 53,62% и 28,37%, а наименьшая доля – в г. Ишимбай 43,3% и 18,12% соответственно (табл. 6).

Таблица 4

Сравнительная оценка распределения детей по гармоничности физического развития в гг. Уфа, Салават, Ишимбай, %

Гармоничность физического развития	Уфа	Салават	Ишимбай	Достоверность различий
Гармоничное	67,26	83,49	82,51	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Дисгармоничное	25,71	13,71	14,54	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$
Резко дисгармоничное	7,03	2,80	2,94	-

Таблица 5

Сравнительная оценка распределения детей по группам здоровья в зависимости от пола в гг. Уфа, Салават, Ишимбай, %

Группа здоровья	Девочки	Мальчики
I	25,27	23,63
II	50,67	50,30
III	24,06	26,07

Таблица 6

Сравнительная оценка распределения детей по группам здоровья в гг. Уфа, Салават, Ишимбай, %

Группа здоровья	Уфа	Салават	Ишимбай	Достоверность различий
I	18,01	26,67	38,57	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$
II	53,62	49,84	43,30	$p_{1-3} < 0,001$
III	28,37	23,49	18,12	$p_{1-3} < 0,01$

Соответственно, самая неблагоприятная ситуация по состоянию здоровья отмечена в г. Уфа, наилучшее положение в г. Ишимбай.

Установлено, что ведущее ранговое место как в структуре заболеваемости, так и в распространенности заболеваний у детей младшего школьного возраста занимают болезни органов дыхания, второе место – бо-

лезни костно-мышечной системы; третье – болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (табл. 7).

Существенных различий в структуре заболеваемости мальчиков и девочек младшего школьного возраста нет. У девочек не было зафиксировано травм.

Таблица 7

Заболеваемость детей младшего школьного возраста в гг. Уфа, Салават, Ишимбай, %

Заболевания	Класс по МКБ-10	Структура заболеваемости, %	Распространенность заболеваний, %		
			всего	мальчики	девочки
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	III	0,24	5,46	5,80	5,12
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	IV	7,81	175,63	168,36	182,90
Психические расстройства и расстройства поведения	V	1,33	29,88	35,24	24,53
Болезни нервной системы	VI	2,31	51,95	50,68	53,22
Болезни глаза и его придаточного аппарата	VII	7,20	161,83	150,64	173,02
Болезни уха и сосцевидного отростка	VIII	0,15	3,34	6,58	0,08
Болезни системы кровообращения	IX	2,74	61,58	49,37	73,79
Болезни органов дыхания	X	54,79	1231,71	1203,67	1259,79
Болезни органов пищеварения	XI	7,09	159,49	157,53	161,45
Болезни кожи и подкожной клетчатки	XII	2,80	59,37	46,29	52,48
Болезни костно-мышечной системы	XIII	9,65	216,92	236,92	196,92
Болезни мочеполовой системы	XIV	1,68	35,61	42,61	28,64
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	XVII	0,48	10,67	12,01	9,32
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	XIX	0,17	3,86	7,63	-

При дальнейшем рассмотрении заболеваемости детей младшего школьного возраста

по городам было получено, что распространенность их оказалась сходной с общей в г.

Уфа, в г. Салават на 3-е место вышли болезни глаза и его придаточного аппарата, опередив болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, а в г. Ишимбай болезни нервной системы занимают 7-е место, обогнав по распространенности болезни кожи и подкожной клетчатки (табл. 8).

Для выявления наиболее значимых факторов, влияющих на состояние здоровья детей младшего школьного возраста, был проведен

социологический опрос 667 семей, имеющих детей младшего школьного возраста (табл. 9).

При анализе рисков, вызванных медико-биологическими факторами, обнаружено, что структуры групп риска в гг. Уфа и Салават схожи: большая часть учащихся относится к группе настороженности. В отличие от них в г. Ишимбай 71,26% школьников имеют повышенный риск по медико-биологическим факторам.

Таблица 8

Распространенность заболеваний у детей младшего школьного возраста в гг. Уфа, Салават, Ишимбай

Заболевания	Класс по МКБ-10	Город		
		Уфа	Салават	Ишимбай
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	III	5,53	7,85	4,05
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	IV	189,57	161,01	138,75
Психические расстройства и расстройства поведения	V	33,84	33,53	24,65
Болезни нервной системы	VI	52,69	62,86	52,72
Болезни глаза и его придаточного аппарата	VII	170,72	163,21	133,88
Болезни уха и сосцевидного отростка	VIII	3,58	3,02	3,56
Болезни системы кровообращения	IX	59,73	65,93	52,82
Болезни органов дыхания	X	1203,61	1238,85	1309,55
Болезни органов пищеварения	XI	155,76	148,51	108,67
Болезни кожи и подкожной клетчатки	XII	55,61	63,36	44,67
Болезни костно-мышечной системы	XIII	238,38	171,68	182,38
Болезни мочеполовой системы	XIV	38,67	33,93	29,67
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	XVII	10,58	12,98	8,67
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	XIX	3,56	3,78	4,28

Таблица 9

Распределение школьников гг. Уфа, Салават, Ишимбай в зависимости от степени риска развития отклонений в состоянии здоровья, %

Группа риска	Уфа (1)	Салават (2)	Ишимбай (3)	Достоверность различий
Медико-биологические факторы				
Наименьшего риска	5,97	7,69	-	$P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,01$
Настороженности	69,4	54,55	28,74	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,01$ $P_{2-3} < 0,01$
Повышенного риска	24,63	37,76	71,26	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,01$ $P_{2-3} < 0,01$
Факторы риска раннего детства				
Наименьшего риска	17,16	65,03	62,07	$P_{1-2} < 0,01$ $P_{1-3} < 0,01$
Настороженности	71,64	34,97	31,03	$P_{1-2} < 0,01$ $P_{1-3} < 0,01$
Повышенного риска	11,19	0,00	6,90	$P_{1-2} < 0,01$ $P_{2-3} < 0,05$
Факторы риска, обусловленные условиями и образом жизни ребенка				
Наименьшего риска	1,00	0,70	0,00	
Настороженности	17,00	17,48	32,18	$P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Повышенного риска	82,00	81,82	67,82	$P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$

По факторам риска раннего детства 71,64% школьников г. Уфы относятся к группе настороженности. В гг. Салават и Ишимбай соответственно 65,03% и 62,07% учащихся относятся к группе наименьшего риска, а к группе настороженности – практически все остальные школьники (г. Салават – 34,97%, г. Ишимбай – 31,03%).

По факторам риска, связанным с условиями и образом жизни ребенка, большинство детей относятся к группе повышенного риска (г. Уфа – 82,00%, г. Салават – 81,82%, г. Ишимбай – 67,82%).

Закключение

Таким образом, в результате анализа средних показателей физического развития

школьников в гг. Уфа, Салават, Ишимбай было отмечено, что самые низкие показатели встречаются как у мальчиков, так и у девочек г. Ишимбай. Но самая неблагоприятная картина сложилась в г. Уфа, где оказалась наименьшая доля детей с гармоничным развитием и детей с I группой здоровья, III группу здоровья, т.е. хронические заболевания, имеют 28,37% младших школьников. На первом месте как в структуре заболеваемости, так и в распространенности

заболеваний у детей младшего школьного возраста стоят болезни органов дыхания, второе место занимают болезни костно-мышечной системы, третье – болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, только в г. Салават на третье место вышли болезни глаза и его придаточного аппарата. Отмечено, что большинство детей имеют повышенный риск развития заболеваний, связанный с условиями и образом жизни ребенка.

Сведения об авторах статьи:

Зигитбаев Рамиль Наилевич – ст. преподаватель кафедры гигиены ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)273-58-97. E-mail: interord@mail.ru.

Ахмадуллина Гульнур Хайдарьяновна – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-22-19. E-mail: ahm.196@mail.ru.

Поварго Елена Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры гигиены ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-97-86. E-mail: elena.povargo@mail.ru.

Зулькарнаев Талгат Рахмьянович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-97-86. E-mail: talgat-zulkarnaev@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации / А.А. Баранов // Педиатрия. – 2012. – № 91(3). – С. 9-14.
2. Кучма, В.Р. Физическое развитие московских и киевских школьников / В.Р. Кучма, Н.А. Скоблина, А.Г. Платонова // Гигиена и санитария. – 2011. – № 1. – С. 75-78.
3. Кучма, В.Р. Научно-методические основы охраны и укрепления здоровья подростков России / В.Р. Кучма, И.К. Рапопорт // Гигиена и санитария. – 2011. – № 4. – С. 53-59.
4. Кучма, В.Р. Состояние и прогноз здоровья школьников (итоги 40-летнего наблюдения) / В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 1. – С. 53-57.
5. Методы исследования физического развития детей и подростков в популяционном мониторинге: руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова и В.Р. Кучмы. – М., 1999. – 230 с.
6. Онищенко, Г.Г. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия детского населения России / Г.Г. Онищенко // Гигиена и санитария. – 2008. – № 2. – С. 72-77.
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1346н от 21.12.2012 г. «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения в период обучения в них».
8. Современные тенденции физического развития детей и подростков / Н.А. Скоблина [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – № 8. – С. 9-12.
9. Центильные таблицы для оценки физического развития школьников г. Уфы: методические рекомендации / Е.А. Поварго [и др.] – Уфа: БЦМП, 2014. – 14 с.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.34-006-089:615.837
© Коллектив авторов, 2017

А.А. Ибатуллин, Л.Р. Аитова, А.В. Куляпин,
М.Л. Макарьева, Ф.М. Гайнутдинов, М.В. Тимербулатов
**ЗНАЧЕНИЕ ВНУТРИПРОСВЕТНОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ
В ОПРЕДЕЛЕНИИ СРОКОВ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С КИШЕЧНЫМИ СТОМАМИ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

Ключевым этапом комплексной реабилитации стомированных больных является восстановительная операция, однако четких критериев определения сроков выполнения восстановительной операции до сих пор нет.

Цель исследования – изучить возможность использования внутрипросветной ультрасонографии с доплерографией в определении изменений, происходящих в кишечнике стомированных больных, для установления сроков и показаний для выполнения реконструктивно-восстановительной операции.

Приведены результаты внутрипросветной ультрасонографии с доплерографией у 79 стомированных больных, перенесших радикальные операции по поводу рака левой половины толстой кишки, осложненного острой толстокишечной непроходимостью.

Использование методов внутрипросветной ультразвуковой доплерографии позволило определить критерии и оптимальные сроки для выполнения восстановительной операции начиная с 4-й недели при достижении максимальной скорости кровотока в стенке $10,45 \pm 0,92$ см/с и при толщине стенки приводящей кишки $0,18 \pm 0,02$ см.

Ключевые слова: кишечная стома, внутрипросветная ультрасонография, доплерография, восстановительная операция.

A.A. Ibatullin, L.R. Aitova, A.V. Kulyapin,
M.L. Makaryeva, F.M. Gaynutdinov, M.V. Timerbulatov
**THE SIGNIFICANCE OF INTRALUMINAL ULTRASONOGRAPHY
IN DETERMINING THE TIMING OF RECONSTRUCTIVE SURGERY
IN PATIENTS WITH INTERSTINAL STOMA**

The key stage during complex rehabilitation of ostomy patients is restorative surgery, but there are still no definite criteria on determining the period for restorative operation.

The aim is to identify the role of intraluminal ultrasonography with dopplerography in estimation of changes happening in the intestine of patients with stomas, in order to determine terms and indications for the restorative operation.

The paper presents the results of intraluminal ultrasonography with dopplerography in 79 patients with stomas who underwent radical surgery for cancer of the left colon complicated with an acute intestinal obstruction.

Introduction of the method of intraluminal ultrasound dopplerography has enabled to determine criteria and terms for restorative operations beginning from the 4th week under achievement of blood peak flow in the wall of $10,45 \pm 0,92$ cm/s and thickness of the wall of adducting intestine $0,18 \pm 0,02$ cm.

Key words: intestinal stoma, intraluminal ultrasonography, Doppler, reconstructive surgery.

Ключевым этапом комплексной реабилитации стомированных больных является восстановительная операция (ВО). Она должна выполняться при приемлемом состоянии здоровья пациента, о чем свидетельствуют здоровый аппетит, соответствующее увеличение веса, относительное отсутствие усталости и возобновление предоперационной профессиональной деятельности. Крайне важно, чтобы зажили раны, купировался воспалительный процесс, анемия была скорректирована и иммуносупрессивные эффекты были сведены к минимуму [10].

Рекомендуемые сроки выполнения ВО, по данным различных авторов, сильно варьируют. В большинстве случаев ВО выполняют не ранее чем через 6 месяцев, объясняя это тем, что за данный период стихают воспалительные явления в брюшной полости, полно-

стью ликвидируются последствия основного заболевания и значительно улучшается общее состояние больного [2]. При этом отмечается, что спустя 9-12 месяцев атрофия стенки кишки приобретает резко выраженный характер [5].

Результаты проведенных цитологических исследований показали наличие воспалительных изменений в стенке кишки в сроки до 2 месяцев после формирования колостом [1]. Позднее этих сроков воспалительные изменения в стенке кишки практически не выявлялись. В связи с этим ВО выполняют через 12 недель [3]. Наименьшее количество осложнений было получено при выполнении ВО в срок 3 месяца [10].

Ряд авторов оптимальными сроками ликвидации стомы считают 2 месяца [4]. По их мнению за этот период происходят адекватное восстановление всех функций орга-

низма и массы тела, стабилизация адгезивного и спаечного процессов, а сформированные в эти сроки анастомозы в функциональном отношении наиболее полноценны. При выполнении операции в эти сроки возможно осуществление тщательной ревизии внутренних органов, особенно печени, для выявления метастазов и их удаления, что позволяет скорректировать дальнейшее лечение больных.

Несмотря на существенный прогресс методов ультразвуковой диагностики заболеваний кишечника [6-9], мы не нашли в литературе сообщений о возможности выполнения данного метода диагностики у стомированных больных с целью определения изменений, происходящих в стомированной кишке, в динамике, что могло бы помочь в определении сроков «созревания» стомы для выполнения ВО.

Таким образом, по данным литературы до сих пор нет четких критериев определения сроков выполнения восстановительной операции, а внедрение внутриспросветного ультразвукового исследования с доплерографией у стомированных больных, несомненно, представляет практический интерес в решении данной проблемы.

Цель исследования – изучить возможность применения внутриспросветной ультрасонографии с доплерографией в определении изменений, происходящих в кишечнике стомированных больных, с целью установления сроков и показаний выполнения реконструктивно-восстановительной операции.

Материал и методы

В основу настоящего исследования положены результаты изучения динамики изменений, происходящих в стомированной кишке у 79 стомированных больных, перенесших радикальные операции по поводу рака левой половины толстой кишки осложненного острой толстокишечной непроходимостью.

Среди больных было 44 (55,7%) мужчины и 35 (44,3%) женщины. Средний возраст пациентов составил $63,1 \pm 12,9$ года. Одноствольную колостому имели 47 (59,5%) пациентов и 32 (40,5%) – двуствольную, у первых изучались показатели в приводящей кишке, а у вторых изучались показатели в отводящей кишке.

У 24 больных с одноствольной колостомой внутриспросветное ультразвуковое исследование с доплерографией в приводящей кишке проводилось через 1, 2, 4, 8, 12 и 16 недель после выведения стомы. Группу сравнения составили 23 пациента с одноствольной колостомой, которым данная операция была выполнена более чем 24 недели назад, т. е. в сроки, когда произошло «созревание» стомы.

Динамика ультразвуковых показателей, полученных при внутриспросветном триплексном сканировании в отводящей кишке, изучена у 18 больных с двуствольными колостомами на разных сроках в сравнении с 14 пациентами с двуствольными колостомами (группа сравнения), которым стомирующая операция была выполнена в сроки более чем 20 недель.

Исследование проводилось на аппаратах HDI 4000 и ALOKA 4000 (рис. 1). При этом учитывались максимальная и минимальная скорости кровотока в стенке и брыжейке кишки, индекс резистентности и толщина кишечной стенки.



Рис. 1. Методика проведения внутриспросветной ультразвуковой доплерографии

Ультразвуковое исследование проводилось конвексными датчиками с частотой 3,5–5 мГц и ректальными датчиками 5–9 мГц, введенными в просвет стомы в четырех режимах сканирования: в режиме «серой шкалы», цветового доплеровского картирования и энергетического картирования, а также в спектральном доплеровском режиме.

В режиме «серой шкалы» обращали внимание на размеры, эхоструктуру, дифференциацию слоев кишечной стенки, выясняли, имеются ли параколомические осложнения.

В режимах цветового доплеровского картирования и энергетического картирования выявляли наличие кровотока в кишечной стенке и брыжейке. В спектральном режиме оценивали количественные и качественные характеристики доплеровского сдвига частот кровотока: максимальную систолическую скорость ($V_{\max}$), конечную диастолическую скорость ($V_{\min}$), индекс резистентности, соотношение систолической и диастолической составляющих спектра, наличие систолического спектрального окна, наличие или отсутствие отрицательной фазы спектра. Для исключения влияния различных факторов на гемодинамику доплерографические показатели измеряли в идентичных стандартных условиях: натошак, в положении больного лежа на спине, при задержке дыхания без дополнительного вдоха.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики (критерии Фридмана, Вилькоксона с учетом поправки Бонферони).

Результаты и обсуждение

При оценке полученных результатов в ранние сроки после наложения стомы было

выявлено утолщение стенки кишки, понижение её эхогенности, отсутствие дифференцировки на слои, усиление кровотока и повышение скоростных показателей. В последующем наблюдалось постепенное уменьшение толщины кишечной стенки, повышение её эхогенности, снижение степени её васкуляризации и скоростных показателей (табл. 1).

Таблица 1

Показатели	Сроки, неделя						
	1-я (n=24)	2-я (n=24)	4-я (n=24)	8-я (n=24)	12-я (n=24)	16-я (n=24)	>24-х (n=23)
$V_{\max}$ в стенке, см/с	16,13±1,05	14,61±1,18	14,04±1,39	13,12±1,48	11,36±1,18	10,45±0,92	10,58±0,93
$V_{\min}$ в стенке, см/с	1,73±0,44	2,19±0,52	1,88±0,29	1,66±0,45	1,67±0,57	2,36±0,22	1,91±0,3
$V_{\max}$ в брыжее, см/с	14,82±2,08	28,73±7,35	22,59±3,57	19,62±1,94	20,31±5,12	20,7±4,79	21,04±3,49
Толщина стенки, см	0,5±0,04	0,44±0,03	0,39±0,03	0,32±0,03	0,23±0,03	0,18±0,02	0,18±0,03
Венозный кровоток, п (%)	22 (91,7)	13 (54,2)	7 (29,2)	3 (12,5)	2 (8,3)	—	—

Определение критерия Фридмана показало статически значимые изменения максимальной скорости кровотока ($V_{\max}$) в стенке приводящей кишки и брыжеечных сосудах, а также изменения толщины приводящей кишки при $p=0,000001$. При межгрупповом сравнении вычисляли критерий Вилькоксона с учетом поправки Бонферони (95% статистически значимые различия соответствовали $p=0,0083$). Изменения показателей минимальной скорости кровотока ($V_{\min}$) как в стенке, так и в брыжеечных сосудах, а также индексы резистентности были минимальными и не показали статической значимости различий, в связи с этим дальнейшее межгрупповое сравнение не проводилось. $V_{\max}$ в стенке приводящей кишки на 1-й неделе составила $16,13\pm1,05$ см/с, на 2-й неделе снизилась до $14,61\pm1,18$ см/с ($p=0,0035$). В последующем на 4-й неделе данный показатель статистически незначимо снизился до $14,04\pm1,39$ см/с ($p=0,838$). Через 8 недель $V_{\max}$ составила $13,12\pm1,48$ см/с ($p=0,00796$). Затем на 12-й неделе данный показатель снижался до $11,36\pm1,18$ см/с ($p=0,000003$).

Проведенное исследование на 16-й неделе показало статически значимое снижение $V_{\max}$ до $10,45\pm0,92$ см/с ($p=0,0022$). При этом в группе сравнения данный показатель не менялся и составлял $10,58\pm0,93$ см/с. В связи с этим сравнение $V_{\max}$ у больных в сроки 16 недель и более 24 недель не показало статистически значимых различий ($p=0,838$). Изменения медианы максимальной скорости кровотока в стенке приводящей кишки у ряда больных приближались к показателям в сроки более 24 недель уже на 4-й неделе, т.е. данный показатель, рассматриваемый как критерий «зрелости» стомы, у некоторых больных

свидетельствовал о возможности выполнения ВО уже в сроки 4-12 недель (рис. 2).

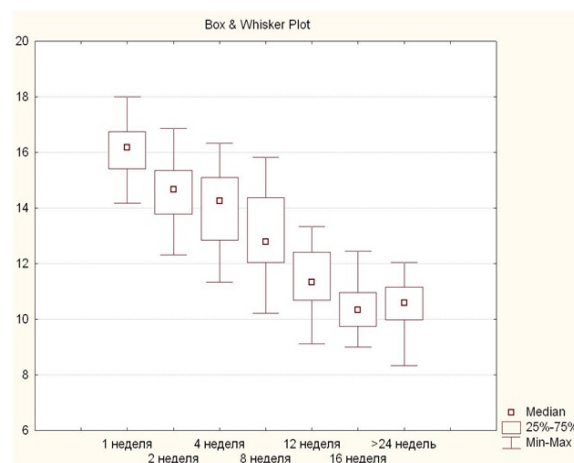


Рис. 2. Динамика изменений медианы $V_{\max}$ в стенке приводящей кишки на различных сроках существования стомы

Изменение толщины стенки приводящей кишки на разных сроках выведения стомы происходило следующим образом: на 1-й неделе данный показатель составил $0,50\pm0,04$ см с последующим статистически значимым уменьшением до $0,44\pm0,03$ см при $p=0,000018$. На 4-й неделе толщина приводящей кишечной стенки составила $0,39\pm0,03$ см при $p=0,000788$. Данный показатель на 8 и 12-й неделях составил $0,32\pm0,03$ см и $0,23\pm0,03$ см соответственно при $p=0,000068$ и $0,000018$. Затем на 16-й неделе происходило дальнейшее уменьшение ($p=0,000018$ в сравнении с 12-й неделей) толщины кишечной стенки до $0,18\pm0,02$ см и соответствовало толщине стенки приводящей кишки у пациентов группы сравнения — $0,18\pm0,03$ см ($p=0,9169$). Таким образом, выявлена корреляция уменьшения $V_{\max}$ и толщины стенки приводящей кишки.

$V_{\max}$ в стенке отводящей кишки на 1-й неделе составила $12,89\pm0,92$ см/с, которая на

второй неделе снижалась до $11,39 \pm 0,69$ см/с ($p=0,001867$) (табл. 2). В последующем на 4, 8 и 12-й неделях данный показатель статистически незначимо снижался до $10,41 \pm 0,82$ см/с, $10,03 \pm 0,8$ см/с и $9,63 \pm 0,66$ см/с соответственно ($p=0,01856$, $p=0,0868$ и $p=0,1578$). Через 16 недель $V_{\max}$ составила $8,49 \pm 0,79$ см/с ($p=0,007631$). При этом в группе сравнения ($n=14$) у больных с существующей стомой более 20 недель данный показатель составлял $8,29 \pm 0,93$ см/с. Проведенное сравнение показателя $V_{\max}$ в стенке отводящей кишки у больных в сроки 16 и более 20 недель не показало статисти-

чески значимых различий ($p=0,5049$). Тем не менее дальнейшее межгрупповое сравнение предыдущих сроков выведения стомы 1, 2, 4, 8 недель с группой сравнения показало высокую статистическую значимость различий данного показателя при $p=0,000982$, за исключением сравнения с 12-й неделей при $p=0,004286$. Темп снижения медианы $V_{\max}$ в стенке отводящей кишки был выше в сроки до 4 недель, затем $V_{\max}$ в отводящей кишке продолжала падать, но не так быстро, и в сроки 16 недель приближалась к минимуму, соответствуя уровню $V_{\max}$ у больных группы сравнения.

Таблица 2

Показатели изменений в отводящем отделе стомированной кишки по данным внутриспросветной ультразвуковой доплерографии у больных с двустольными стомами, $M \pm s$

Показатели	Сроки, неделя						
	1-я (n=18)	2-я (n=18)	4-я (n=18)	8-я (n=18)	12-я (n=18)	16-ть (n=18)	>20-ти (n=14)
$V_{\max}$ в стенке, см/с	$12,89 \pm 0,92$	$11,39 \pm 0,69$	$10,41 \pm 0,82$	$10,03 \pm 0,8$	$9,63 \pm 0,66$	$8,49 \pm 0,79$	$8,29 \pm 0,93$
$V_{\min}$ в стенке, см/с	$1,78 \pm 0,87$	$2,23 \pm 1,17$	$1,93 \pm 0,91$	$2,17 \pm 0,95$	$2,37 \pm 1,13$	$2,28 \pm 1,21$	$1,85 \pm 0,9$
Толщина стенки, см	$0,34 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,03$	$0,16 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,02$
Венозный кровоток, п (%)	15 (83,3)	8 (44,4)	4 (4,17)	—	—	—	—

Изменение толщины стенки отводящей кишки на разных сроках выведения стомы происходило следующим образом: на 1-й неделе данный показатель составил $0,34 \pm 0,03$ см с последующим уменьшением до $0,32 \pm 0,02$ см при $p=0,033$. На 4-й неделе толщина стенки приводящей кишки составила $0,27 \pm 0,02$ см ($p=0,000655$). Данный показатель на 8 и 12-й неделях составил $0,25 \pm 0,02$ см и $0,22 \pm 0,03$ см соответственно при $p=0,009226$ и $0,000196$. Затем происходило дальнейшее статистически значимое уменьшение толщины кишечной стенки до $0,16 \pm 0,02$ см ($p=0,000196$), а в сравнении с толщиной стенки у больных группы сравнения со сроком более 20 недель при уровне $0,17 \pm 0,02$ см статистическая значимость отсутствовала ($p=0,221$). Сравнение данного показателя на различных сроках выведения стомы с данными у больных группы сравнения показало высокую статистическую значимость различий при $p=0,000196$ в сроки 1–8 недель и $p=0,000293$ в сравнении с толщиной стенки отводящей кишки в 12 и более 20 недель. Таким образом, так же как и в приводящей кишке, выявлено соответствие уменьшения $V_{\max}$ и толщины стенки отводящей кишки, однако начиная с 4-й недели темп снижения $V_{\max}$ в стенке отводящей кишки падал, что объясняется эффективностью гидромассажа, который пациенты начинали проводить именно в эти сроки. Тем не менее, этого явно было недостаточно, и кровоток хоть медленнее, но продолжал снижаться.

Анализируя результаты динамического внутриспросветного ультразвукового триплексного сканирования стомированных больных, можно сделать вывод о том, что изменения,

происходящие в приводящем и отводящем отделах стомированной кишки, демонстрируют противоположные процессы. С одной стороны, чем дольше отводящая кишка отключена, тем более выражена атрофия, с другой стороны, выраженность воспаления в приводящем отделе обратно пропорциональна срокам, прошедшим с момента выведения стомы.

В связи с вышесказанным ВО должна выполняться уже в те сроки, когда воспалительный процесс в приводящем отделе достиг своего минимума, а атрофия отводящего отдела еще не столь выражена. Как показывает проведенное исследование, эти сроки достаточно вариabельны, и у ряда пациентов уже через 4-12 недель после наложения стомы максимальная скорость кровотока в стенке снижается до $10,45 \pm 0,92$ см/с, а толщина стенки приводящей кишки достигает $0,18 \pm 0,02$ см, т.е. приближается к уровням изученных показателей группы сравнения. Следует отметить, что у больных с наложенной стомой в плановом порядке данные показатели снижались быстрее, что позволяло планировать ВО в более ранние сроки.

При выставлении показаний к ВО также учитывались состояние больных, стадия основного заболевания, план проведения химиотерапии и др.

Выводы

1. Результаты проведенного внутриспросветного ультразвукового исследования у стомированных больных позволили определить динамику объективных изменений, происходящих в стомированной кишке.

2. Установлены параметры изученных показателей, при которых происходит

нормализация кровотока в кишечной стенке, что свидетельствует о «созревании» стомы и готовности пациента к реконструктивно-восстановительной операции.

3. Оценка кровотока в кишечной стенке методом цветового триплексного ска-

нирования не требует специальной подготовки пациента и специалистов, что обуславливает необходимость включения его в комплекс предоперационного обследования для определения индивидуальных сроков проведения восстановительной операции.

Сведения об авторах статьи:

Ибатуллин Артур Альберович – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: art-ibatullin@yandex.ru.

Айтова Лилия Ринатовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)232-33-00.

Куляпин Андрей Владиславович – к.м.н., зав. отделением колопроктологии ГБУЗ «ГКБ №21». Адрес: 450071, г. Уфа, Лесной проезд, 3. Тел./факс: 8(347)232-19-22.

Макарьева Марина Леонидовна – к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 232-33-00.

Гайнутдинов Фазыл Мингазович – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 232-33-00.

Тимербулатов Махмуд Вилевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 232-33-00.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев, Г.И. Подготовка больных с двустольными и краевыми колостомами к восстановительным операциям / Г.И. Воробьев, В.С. Зикас, Д.К. Павалькис // Хирургия. – 1991. – № 3. – С. 93-95.
2. Восстановление непрерывности толстой кишки у колостомированных больных / М.Д. Ханевич [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – Т. 14, № 1. – С. 50-53.
3. Проктэктомия с сохранением элементов наружного сфинктера в хирургии нижеампулярного рака прямой кишки / Г. Воробьев [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 9. – С. 8-14.
4. Реконструктивно-восстановительные операции у больных после обструктивной резекции толстой кишки / Б.С. Запороженченко [и др.] // Клінічна хірургія. – 2011. – № 7. – С. 19-21.
5. Сафронов, Д.В. Сравнительная характеристика одноствольных и двустольных колостом / Д.В. Сафронов, Н.И. Богомолов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 1. – С. 72-79.
6. Собственный опыт лечения осложненных форм дивертикулярной болезни толстой кишки / В.М. Тимербулатов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 5. – С. 68-71.
7. Ультразвуковое исследование в диагностике дивертикулярной болезни ободочной кишки и ее хронических воспалительных осложнений / Л.П. Орлова [и др.] // Колопроктология. – 2013. – № 1. – С. 19-27.
8. Эволюция взглядов использования УЗИ в диагностике и лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости / И.В. Верзакова [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2012. – № 2. – С. 252.
9. Maconi, G. Bowel Ultrasound: Investigation Technique and Normal Findings / G. Maconi, C. Rigazio, E. Ercole. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2013. – 289 p.
10. Martínez, J.L. Factors related to anastomotic dehiscence and mortality after terminal stoma closure in the management of patients with severe secondary peritonitis / J.L. Martínez, E. Luque-de-León, P. Andrade // J. Gastroint. Surg. – 2008. – Vol. 12, № 12. – P. 2110-2118.

УДК 616.34-006.6-089.06-089844-089.168

© Коллектив авторов, 2017

А.А. Ибатуллин¹, Л.Р. Айтова¹, Ф.М. Гайнутдинов¹, А.В. Куляпин², М.В. Тимербулатов¹

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ СТОМАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

Неуклонный рост заболеваемости колоректальным раком и других заболеваний толстой кишки приводит к увеличению количества операций заканчивающихся наложением кишечной стомы. Проведен анализ причин развития поздних стомальных осложнений у 141 стомированного больного. Парастомальная грыжа выявлена у 44 (31,2%), пролапс у 29 (20,6%), стриктура у 9 больных (6,4%). Внедрены в практику новые методы хирургической коррекции осложненных стом. Оценены результаты реконструктивных вмешательств у стомированных больных. Проведение реконструктивных вмешательств осложненных стом, выполненных в объеме перемещения стомы на новое место с забрюшинным проведением, позволяет получить удовлетворительные результаты, значительно улучшить качество жизни больных с возможностью применения современных средств ухода за стомой, что способствует полноценной социальной адаптации стомированного больного. Разработка новых методов хирургической коррекции стомальных осложнений позволяет улучшить результаты реконструктивных операций на стоме и требует дальнейшего развития данного направления в рамках программы хирургической реабилитации стомированных больных.

Ключевые слова: кишечная стома, стомальные осложнения, реконструктивная операция.

A.A. Ibatullin, L.R. Aitova, F.M. Gainutdinov, A.V. Kulyapin, M.V. Timerbulatov

RECONSTRUCTIVE SURGERY OF STOMY COMPLICATIONS

The steady increase in the incidence of colorectal cancer and other diseases of the colon leads to the rise in the number of operations ending with ostomy. The study analyzes the causes of late stoma complications in 141 patients. 44 (31.2%) of them had

parastomal hernias, 29 (20.6%) prolapse, and 9 (6.4%) patients had a stricture. New methods of surgical correction of complicated stomas have been implemented into practice. Results of these surgical reconstructions were evaluated in the study. Reconstructive procedures for complicated stomas, made in the amount of movement of the stoma to a new location with retroperitoneal transportation, allows to obtain satisfactory results, significantly improve the quality of life with the possibility of using modern care for the ostomy, enabling proper social adaptation of the patient. Development of new methods of surgical correction of stoma complications allows to improve the results of reconstructive operations on the stoma and requires further development of this direction in the framework of the program of surgical rehabilitation of stomy patients.

Key words: intestinal stomas, complicated intestinal stomas, surgical reconstruction.

Неуклонный рост заболеваемости колоректальным раком и другими заболеваниями толстой кишки приводит к увеличению количества операций, заканчивающихся наложением кишечной стомы [1,3,4,5]. Этап формирования стомы не является основным в большинстве случаев проведения хирургического вмешательства, однако для самого пациента уход за стомой выходит на первое место, и возникающие проблемы приводят, зачастую, к развитию грозных осложнений и являются основной причиной, препятствующей полноценной реабилитации больного [2].

Цель исследования – провести анализ причин развития поздних стомальных осложнений, определить показания для их хирургической коррекции и оценить результаты внедрения новых методов оперативных вмешательств.

Материал и методы

Исследованы 141 человек, находящийся на диспансерном наблюдении в кабинете реабилитации стомированных больных ГКБ №21 г. Уфы (рис. 1). Большинство больных (121 человек – 85,8%) были оперированы по поводу рака толстой кишки, в том числе 103 (85,1%) были оперированы радикально, 18 (14,9%) перенесли паллиативные вмешательства. Среди радикально оперированных пациентов у 67 (55,4%) было плановое вмешательство – экстирпация прямой кишки или обструктивная резекция сигмовидной и прямой кишок, а 36 (29,8%) больным была проведена экстренная операция. По поводу различных форм осложненной дивертикулярной болезни толстой кишки (ДБТК) оперированы 8 (5,7%) человек, 4 (2,8%) больных страдали язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК). У 4 (2,8%) пациентов причиной наложения стомы стала травма кишки и спаечная болезнь брюшины (СББ) (рис. 1).

По видам стомы пациенты распределились следующим образом: 107 (75,9%) пациентов имели сигмостому, которая в большинстве случаев была одностольной – 97 человек (90,7%). Мужчин и женщин было примерно равное соотношение – 51 (47,7%) и 56 (52,3%) человек соответственно. В 20 (14,2%) случаях наблюдений была сформирована трансверзостом, которая в 13 (65%) случаях была двустольной и в 7 (35%) – одностоль-

ной. Илеостомы были у 13 (9,2%) пациентов, чаще встречалась одностольная – в 9 (69,2%) случаях. У одной (0,7%) больной по поводу опухоли малого таза в связи с диастатическим разрывом слепой кишки была выведена цекостомы.

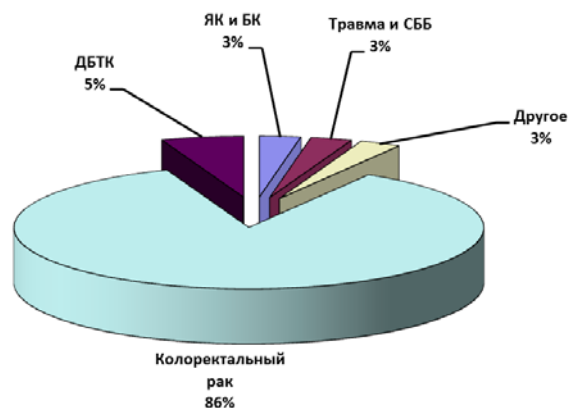


Рис. 1. Распределение стомированных больных по заболеваниям, ставшими причиной наложения кишечной стомы

Преобладание пациентов с одностольной сигмостомой можно объяснить более частым развитием рака и дивертикулеза в дистальных отделах толстой кишки, а также невозможностью выполнить первичное восстановительное вмешательство при осложненном течении заболевания: перфорация кишки и острая кишечная непроходимость. В группе пациентов с трансверзостомой превалирование двустольной стомы обусловлено тем, что поперечная ободочная кишка, имея брыжейку при неоперабельной патологии в дистальных отделах толстой кишки, была наиболее удобна при выполнении операции отключения.

Результаты и обсуждение

При обследовании больных акцент делался на выявлении осложнений со стороны стомы и возможном выявлении причин их развития (табл. 1). Каких-либо осложнений не выявлено среди обследованных только у 33 (23,4%) пациентов, среди которых преобладали мужчины – 23 (69,7%). Удельный вес стомированных больных без осложнений был выше в молодых возрастных группах (табл. 1).

Суммарное количество осложнений превышает общее количество пациентов поскольку у одного больного диагностировано два и более осложнений.

Парастомальная грыжа (ПСГ) (рис. 2) выявлена у 44 (31,2%) пациентов (табл. 2).

Следует отметить, что женщин с этим осложнением было 26 (59,1%), мужчин – 18 (40,9%).

Таблица 1
Распространенность стомальных осложнений
у стомированных больных

Вид осложнения	Количество (n=141)	
	абс.	%
Парастомальная грыжа	44	31,2
Пролапс	29	20,6
Стриктура	9	6,4
Свищ	22	15,6
Мацерация	32	22,7
Гипергрануляция	6	4,3
Втянутая стома (дефектная)	23	16,3

Эти показатели соответствуют и литературным данным [6]. Большинство авторов объясняют это слабостью передней брюшной стенки у женщин. Данное осложнение также более характерно для пациентов старшей возрастной группы (все пациенты были старше 50 лет), а в возрастном периоде 71-80 лет осложнение отмечено почти в половине случаев – 43,5%. Большинство пациентов с ПСГ – 29 (65,9%) человек – ранее перенесли плановое радикальное вмешательство по поводу рака прямой кишки, 10 (22,7%) человек – экстренное. Существенное различие можно объяснить более длительным периодом стомано-

сительства у пациентов с пожизненной стомой, тогда как большинству пациентов, перенесших экстренное радикальное вмешательство с выведением стомы, проводится восстановительная операция еще до развития возможных осложнений. У пациентов с одноствольной сигмостомой ПСГ диагностировалась несколько чаще – в 38 (38,8%) случаях, что также обусловлено более длительным периодом стоманосительства. Относительно редко ПСГ выявлялась у пациентов с илеостомой – в 2 (15,4%) случаях, что также соответствует данным литературы [6].



Рис. 2. Вид больной с сигмостомой, осложненной парастомальной грыжей

Таблица 2
Распределение стомированных пациентов по полу, возрасту, наличию парастомальной грыжи и пролапса

Осложнение	Возраст, лет														Всего
	до 30		31-40		41-50		51-60		61-70		71-80		старше 80		
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
Без осложнений	1	1	2	-	1	1	4	1	6	4	8	3	1	-	33
Парастомальная грыжа	-	-	-	-	-	-	5	3	4	10	8	12	1	1	44
Пролапс	1	-	-	1	4	2	4	-	1	4	3	7	-	2	29
Всего...	2	1	3	3	6	4	15	15	14	26	23	23	3	3	141

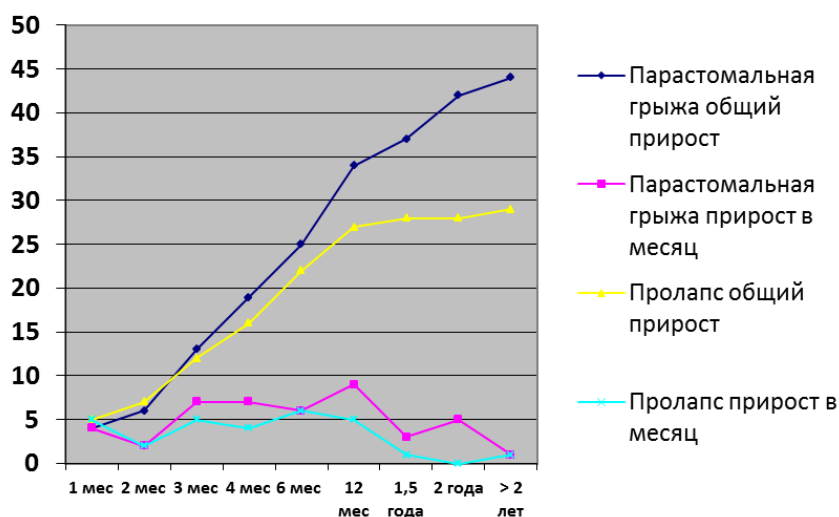


Рис. 3. Динамика развития парастомальной грыжи и пролапса

Нами также изучена динамика развития данного осложнения (рис. 3). Срок наблюдения составил более 2 лет с момента выведения стомы. Анализ показал, что более половины ПСГ развивается в первые 6 месяцев – 25

(56,8%) человек, а к 12 месяцам ПСГ выявлена уже у 34 (77,3%) пациентов.

В большинстве случаев ПСГ пациентов не беспокоили и не мешали пользоваться калоприемником. В ряде случаев при наличии

ПСГ большого размера и клинических симптомов оперативное лечение не было показано из-за распространенности основного процесса или запущенности сопутствующих заболеваний и пожилого возраста. С момента открытия кабинета реабилитации стомированных больных в 2005 году нами выполнено 17 реконструктивных операций по поводу ПСГ (табл. 3). Все больные имели пожизненную сигмостому после перенесенной экстирпации или брюшно-анальной резекции прямой кишки. Во всех случаях пациенты предъявляли жалобы на периодически возникающие приступы болей в области грыжевого выпячивания, а также невозможность использовать калоприемник в связи с выраженной деформацией в области стомы. Все пациенты проходили тщательное обследование, включающее лабораторные методы, ультразвуковое исследование, фиброколоноскопию, ирригографию и другие методы. При отсутствии признаков рецидива заболевания и противопоказаний проводилось оперативное лечение. При выполнении реконструкции стомы по поводу ПСГ мы придерживаемся следующей методики (Патент РФ №2406454): при отсутствии симптомов спаечной болезни брюшины операция выполнялась из местного доступа (рис. 4). Предварительно стома ушивается. Окаймляющим разрезом вокруг стомы рассекаются кожа и подкожная жировая клетчатка до грыжевого мешка. Грыжевой мешок вскрывается, содержимое вправляется в брюшную полость, при наличии спаечного процесса в грыжевом мешке выполняется предварительный адгезиовисцеролиз. Грыжевой мешок отделяется от сращений, излишки его отсекаются. В дальнейшем выполняются ревизия приводящего отдела сигмовидной кишки и освобождение ее от спаек и ее дополнительная мобилизация до границы средней и нижней трети нисходящей ободочной кишки. После этого в предбрюшинной клетчатке выполняется канал от границы средней и нижней трети нисходящей ободочной кишки до устья грыжевого мешка. Через образованный забрюшинный канал проводятся сигмовидная кишка и нижняя треть нисходящей ободочной кишки. Предложенный метод позволяет создать более длинный забрюшинный канал, предотвращающий развитие пролапса в последующем, и исправить резкий изгиб в области перехода нисходящей в сигмовидную ободочную кишку, что способствует облегчению пассажа содержимого по кишке, затем дефект брюшины ушивается кетгутом. При наличии условий мы перемещаем кишку выше через интактное

место в мышечно-апоневротическом слое. Грыжевые ворота в зависимости от размеров либо ушиваются до размеров кишки, либо при большом размере укрепляются полипропиленовой сеткой с отверстием в центре, через которое проводится кишка. Образовавшаяся полость дренируется в отлогах местах через контрапертуры вакуумными дренажами. Ушивание кожной раны возможно в нескольких вариантах. Первый наиболее благоприятный вариант, когда кишка выводится через вновь образованное отверстие в виде плоской колостомы несколько выше прежней раны, а последняя ушивается наглухо. При невозможности описанного варианта кожная рана может ушиваться вокруг стомы. Однако в данном случае возникает неровность кожи, деформированной наложенными швами, что приводит к негерметичности и инфицированию раны при использовании калоприемника и необходимости менять калоприемник при снятии швов. В связи с этим нами предложен способ ушивания парастомальной раны (Патент РФ №2395238), при котором на кожную рану вокруг стомы накладывается непрерывный внутрикожный шов таким образом, что концы нити с узлами остаются снаружи и изнутри от пластины калоприемника, которая наклеивается на рану сразу же после предварительного покрытия ее латексным клеем (рис. 5). Данный способ позволяет создать ровную и герметичную рану, а снятие непрерывного шва производится без смены пластины калоприемника.

Таблица 3

Вид операции при реконструкции стомы при ПСГ, п

Вид операции	Проводилась	Не проводилась
Реконструкция стомы с забрюшинным проведением	13	4
С применением полипропиленовой сетки	11	6
С перемещением стомы на новое место	9	8

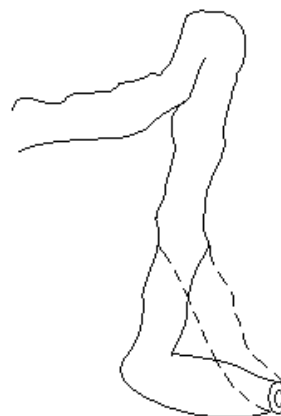


Рис. 4. Способ формирования забрюшинной стомы. Пунктиром показан формируемый забрюшинный канал

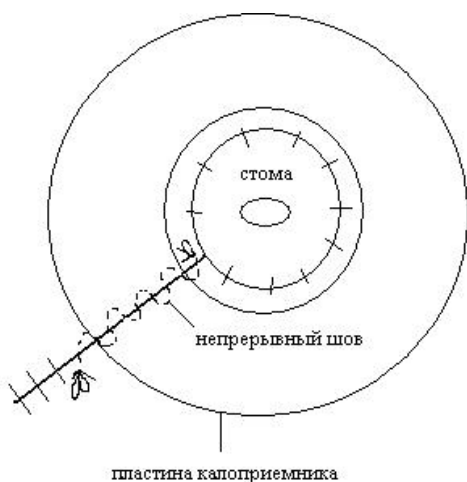


Рис. 5. Способ ушивания парастомальной раны

Учитывая первый опыт подобных операций в клинике ГКБ №21, группа контроля в данном исследовании отсутствовала. Оценка результатов операций проводилась в сравнении с литературными данными [5,6]. Более детальная статистическая обработка будет возможна после накопления соответствующего материала.

В 4 (16,7%) случаях отмечены неудовлетворительные результаты после выполнения реконструкции стом, что сопоставимо с литературными данными [5,6]. В одном случае у больного после выполнения реконструкции стомы с протезирующей герниопластикой полипропиленовой сеткой без забрюшинного проведения с оставлением стомы на прежнем месте развилась клиника рецидивной ПСГ. Больной оперирован, на операции данных за ПСГ не выявлено, а картину грыжи симулировал подкожный пролапс кишки, образовавшийся вследствие выхода приводящего отдела сигмовидной кишки через отверстие в сетке, которая была ушита дополнительными швами с иссечением избытка выпадающей кишки.

В другом случае у больной, оперированной по поводу ПСГ, также с оставлением стомы на прежнем месте, течение послеоперационного периода осложнилось нагноением парастомальной раны. В последующем у больной образовались множественные сообщающиеся между собой лигатурные свищи. В связи с этим пациентка повторно оперирована, на операции выявлена единая гнойная полость с тотальным нагноением всей зоны установленного сетчатого протеза. На операции выполнено иссечение гнойника единым блоком в пределах здоровых тканей, кишка перемещена выше через вновь сформированное отверстие в апоневрозе и коже. Образовавшийся дефект апоневроза укреплен новым сетчатым протезом.

В третьем случае у пациента через год после выполненной реконструкции стомы с применением полипропиленовой сетки без формирования забрюшинного канала развилась кишечная непроходимость, по поводу которой пациент оперирован. На операции выявлено рихтеровское ущемление тонкой кишки в окне полипропиленовой сетки. Окно дополнительно было ушито до размеров кишки, течение послеоперационного периода было без особенностей.

Таким образом, анализ показал, что все неудовлетворительные результаты были обусловлены техникой операции, при которой либо по разным обстоятельствам проводилась реконструкция стомы без забрюшинного проведения, либо с оставлением стомы на прежнем месте.

Пролапс стомы по распространенности среди других осложнений находился на втором месте и отмечен в 29 (20,6%) случаях. Анализ распространенности данного осложнения не выявил какой-либо зависимости от пола больного. Пик отмечен в возрастной группе от 71 года до 80 лет, в которой пролапс диагностирован у 10 (21,7%) больных. Наиболее распространено данное осложнение при наличии двустольной трансверзостомы. Так пролапс выявлен у 10 (76,9%) из 13 больных с двустольной трансверзостомой. В 9 (90%) случаях выпадала отводящая кишка. Данная особенность обусловлена наличием длинной брыжейки поперечной ободочной кишки. Результаты анализа показали, что динамика развития данного осложнения схожа с динамикой развития ПСГ. Пролапс развился у 22 больных через 6 месяцев и у 27 больных через год после наложения стомы (75,9% и 93,1% соответственно). В одном случае пролапс отмечен у больной с цекостомой, что наглядно демонстрирует порочность данного вида стомы (рис. 6). Развитие пролапса цекостомы произошло уже через 3 месяца, при этом выпадающий сегмент состоял из всей илеоцекальной области, включающей восходящую ободочную и терминальный отдел подвздошной кишки. Пациентка не могла использовать калоприемник и испытывала значительные трудности при уходе за стомой.

Как правило, наличие пролапса не является показанием для реконструкции стомы. Зачастую выпадение носило непостоянный характер, и в покое кишка самостоятельно вправлялась в брюшную полость. В нашей клинике по поводу пролапса оперировано 4 пациента. Во всех случаях это были пациенты с длительным периодом стоманосительства, у

которых выпадающий сегмент составлял более 15 см и вызывал значительные трудности или невозможность использования калоприемника (рис. 7).



Рис. 6. Вид больной с цекостомой, осложненной пролапсом

Объем оперативного вмешательства, выполняемого при пролапсе, был тот же что и при ПСГ. Производили выделение кишки, резекцию выпадающего сегмента, проведение кишки через забрюшинный канал по разработанной методике. В трех случаях удалось перенести стому на новое место (выше). Дефект апоневроза укрепляли полипропиленовой сеткой. Осложнений не отмечено.



Рис. 7. Пролапс сигмостомы

Сочетание грыжи и пролапса было отмечено только у 5 больных. Все из них имели стому более 2 лет, у 4 первоначально развилась ПСГ, а затем уже пролапс стомы. Относительно редкое сочетание этих двух осложнений по нашему мнению обусловлено тем, что производящим фактором обоих осложнений является повышение внутрибрюшного давления, которое реализуется в виде одного из осложнений – либо ПСГ, либо пролапса.

Стриктура стомы (рис. 8) диагностирована у 9 (6,4%) больных. Анализ причин развития стриктуры выявил у 7 пациентов стомальные осложнения в раннем послеоперационном

периоде в виде нагноения парастомальной раны (4 случая), краевого некроза стомы (2 случая) и в одном случае ретракцию стомы. Характер данного осложнения потребовал коррекции всех случаев. У 4 больных реконструкция стомы не проводилась, а были выполнены бужирование и рассечение стриктуры в связи с наличием у больных запущенного рака толстой кишки. При рассечении стриктуры нами использован разработанный способ с применением стента для профилактики рецидива стриктуры (Патент РФ №2357681). У 2 пациентов стриктура стала причиной развития острой кишечной непроходимости. В одном случае в связи с неэффективностью бужирования стриктуры илеостомы выполнены лапаротомия и рассечение спаек с ликвидацией стомы, в другом случае было выполнено рассечение стриктуры, и после купирования явлений непроходимости кишечной непрерывности была восстановлена через 4 суток. В 3 случаях у больных с пожизненной стомой, осложненной стриктурой, выполнена реконструкция из местного доступа с иссечением зоны стриктуры с мобилизацией кишки и наложением кожно-слизистых швов.



Рис. 8. Одностовальная сигмостома осложненная стриктурой

В 22 (15,6%) случаях у больных был диагностирован свищ. В 19 из 22 случаев свищ развился вследствие применения нерассасывающегося шовного материала при фиксации кишки к коже, который не был снят при выписке. В подобных ситуациях швы снимались в перевязочной кабинета реабилитации стомированных больных с рекомендациями проводить перевязки в последующем, что, как правило, приводило к заживлению. При развитии более глубоких свищей, сообщающихся с просветом кишки (3 пациента), выясняли причину их развития, и в тех случаях, когда обнаруживалась лигатура, производили ее удаление и перевязку с растворами антисептиков.

Такое осложнение, как мацерация вокруг стомы отмечено в 32 (22,7%) случаях. Развитие данного вида осложнения зависит от

нескольких факторов, в первую очередь от уровня выведенной стомы. Так, у пациентов с илеостомой мацерация отмечалась несколько чаще (30,8%), что обусловлено агрессивной средой содержимого тонкой кишки. Нами также отмечено более частое развитие мацерации у женщин (19 человек, 59,4%), чем у мужчин – 41,6% (13 человек), что объясняется большей резистентностью кожи к раздражениям у мужчин. Большинство пациентов с мацерациями отмечали зависимость степени выраженности воспаления от характера принимаемой пищи. Поэтому при собеседовании с больными давались рекомендации по диете с ограничениями в рационе острых и консервированных продуктов и алкоголя.

Гипергрануляции на стоме выявлены у 6 (4,3%) пациентов. Во всех случаях это были больные с длительным периодом стоманосительства. Кроме этого, трое пациентов по разным причинам, редко использовали калоприемник, что, по всей видимости, приводило к травматизации стомы. Двое из них перенесли реконструкцию стомы по поводу ПСГ большого размера, в остальных случаях каких-либо манипуляций не проводилось.

Особое внимание при обследовании уделено выявлению у пациентов так называемой втянутой стомы, которая была диагностирована в 16,3% случаев (23 пациента). Данный вид не относится к стомальным осложнениям в чистом виде, однако именно он в большинстве случаев становился причиной невозможности использования калоприемника, что значительно снижает качество жизни пациента. Анализ причин образования втянутой стомы показал, что во всех случаях причиной был дефект хирургической техники – подшивание кожи к брюшине, применяемый до сих пор большинством хирургов. Стереотипное мнение о том, что данная техника предупреждает инфицирование подкожной жировой клетчатки вокруг стомы, устарело и большинство авторов, занимавшихся данной проблемой, свидетельствуют об обратном [2]. Кроме этого, мы выявили следующие особенности: в 18 (78,3%) из 23 случаев это были женщины с одностольной сигмостомой, что

можно объяснить более выраженной подкожной жировой клетчаткой у женщин в нижней половине живота. Втянутая трансверзостома диагностирована только у 2 (10%) пациентов. Данная порочная техника имеет только одно преимущество – при ликвидации втянутой стомы выделение ее значительно облегчается и, как правило, не требует дополнительной резекции кишки. Однако в исследуемой нами группе 67 (47,5%) пациентов имели пожизненную стому, у 14 (20,9%) из которых стома была втянутой.

Заключение

Таким образом, работа службы реабилитации стомированных пациентов позволяет сконцентрировать большинство пациентов со стомой и провести детальный анализ стомирующих операций, оценить их последствия и своевременно выявить и устранить неудовлетворительные результаты.

Несмотря на неизбежность развития парастомальных осложнений, в большинстве случаев при условии правильной хирургической техники возможно предупредить или отсрочить их возникновение.

Проведение реконструктивных вмешательств при осложненных стомах, выполненных в объеме перемещения стомы на новое место с забрюшинным проведением, позволяет получить удовлетворительные результаты, значительно улучшить качество жизни с возможностью применения современных средств ухода за стомой, способствующих полноценной социальной адаптации стомированного больного.

Разработка новых методов хирургической коррекции стомальных осложнений позволяет улучшить результаты реконструктивных операций на стоме и требует дальнейшего развития данного направления в рамках программы хирургической реабилитации стомированных больных.

Тем не менее у 4 (16,7%) пациентов после выполнения реконструкции стомы отмечены послеоперационные осложнения, потребовавшие повторных вмешательств, что сопоставимо с результатами других исследований и говорит о нерешенности данной проблемы в хирургии.

Сведения об авторах статьи:

Ибатуллин Артур Альберович – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: art-ibatullin@yandex.ru.

Антова Лилия Ринатовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)232-33-00.

Гайнутдинов Фазыл Мингазович – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)232-33-00.

Куляпин Андрей Владиславович – к.м.н., зав. отделением колопроктологии ГБУЗ ГКБ №21. Адрес: 450071, г. Уфа, Лесной проезд, 3. Тел./факс: 8(347)232-19-22.

Тимербулатов Махмуд Вилевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)232-33-00.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аюпов, Р.Т. Современные подходы к лечению распространенного колоректального рака // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – №3. – С.32-36.
2. Воробьев, Г.И. Основы хирургии кишечных стом / Г.И. Воробьев, П.В. Царьков. – М.: Стольный град, 2002. – 108 с.
3. Давыдов, М.И. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2006 г/ М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2008. – № 2. – С. 91-119.
4. Чиссов, В. И. Злокачественные новообразования в России в 2001 г. / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М., 2003. – 253 с.
5. Cheung M-T. Surgical treatment of parastomal hernia complicating sigmoid colostomies / M-T Cheung, N-H Chia, W-Y Chiu // Dis Colon Rectum. – 2001. – Vol. 44. – P. 266-270.
6. Intestinal Stomas. Principles, Techniques, and Management. Second Edishion, Revised and Expanded / Edited by Peter A. Cataldo, John M. MacKeigan. – U.S.A., 2004. – 524 p.

УДК 616.34-007.253

© Коллектив авторов, 2017

В.С. Пантелеев^{1,2}, Р.Р. Иштуков^{1,2}, В.Д. Дорофеев², М.О. Логинов^{1,2}
**СЕЛЕКТИВНОЕ АНГИОТРОПНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ С МЕСТНЫМ
 ПРИМЕНЕНИЕМ КОЛЛАГЕНА ПРИ НЕСФОРМИРОВАННЫХ
 ДУОДЕНАЛЬНЫХ И ВЫСОКИХ ТОНКОКИШЕЧНЫХ СВИЩАХ**
¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

Несформированные дуоденальные и высокие тонкокишечные свищи представляют собой серьезнейшую проблему в абдоминальной хирургии. Оперативные вмешательства у данной категории пациентов в основном выполняются в срочном порядке, поскольку большие потери кишечного содержимого через свищ ведут к ослаблению и истощению больных.

В статье представлен многолетний опыт хирургического лечения больных с несформированными дуоденальными и высокими тонкокишечными свищами с использованием оригинального комплексного подхода в основной группе больных. Местное применение коллагена на фоне селективного введения ангиопротекторов позволило снизить частоту несостоятельности кишечных швов после ушивания свищей, а в случаях ее возникновения она в большинстве своем была частичной. Таким образом, разработанная нами методика позволила снизить частоту несостоятельности кишечных швов, количество вновь образованных кишечных свищей и гнойно-септических осложнений.

Ключевые слова: несформированные дуоденальные и высокие тонкокишечные свищи, коллаген, селективное воздействие ангиопротекторов, лазероантибиотикотерапия

V.S. Panteleev, R.R. Ishtukov, V.D. Dorofeev, M.O. Loginov
**SELECTIVE ANGIOPROTECTIVE IMPACT USING TOPICAL COLLAGEN
 ON UNFORMED DUODENAL AND HIGH JEJUNAL FISTULAS**

Unformed duodenal and high intestinal fistulas represent a major problem in abdominal surgery. Surgical interventions in these patients are mainly carried out urgently because large losses of intestinal content through fistulae lead to the weakening and exhaustion of patients.

The article presents long-term experience of surgical treatment of patients with duodenal and high unformed intestinal fistulas using the original integrated approach in the main group of patients. Local application of collagen against selective introduction of angioprotectors enabled to reduce the frequency of intestinal sutures insolvency after fistula closure, and in cases of its occurrence, it was mostly partial. Thus, the developed technique made it possible to reduce the frequency of insolvency of intestinal sutures, the number of newly formed intestinal fistulas and purulent-septic complications.

Key words: unformed duodenal and high jejunal fistulas, collagen, selective impact of angioprotectors, laser-and-antibiotic therapy.

Несформированные дуоденальные и высокие тонкокишечные свищи представляют собой серьезнейшую проблему в абдоминальной хирургии [1,3,4,7,8,9]. Оперативные вмешательства у данной категории пациентов в основном выполняются в срочном порядке, поскольку большие потери кишечного содержимого через свищ ведут к ослаблению и истощению больных [5]. Если при низких тонкокишечных свищах можно выполнить резекцию кишки, несущей свищ(и) или сформировать обходной анастомоз, то при высоких, а тем более дуоденальных свищах, эта задача значительно усложняется, в связи с чем приходится ограничиваться ушиванием

свищевого дефекта(ов) в кишке. Учитывая наличие гнойно-воспалительного процесса и нарушение кровотока в кишечной стенке, эти операции нередко обречены на несостоятельность кишечных швов, а процесс может усугубиться образованием новых кишечных свищей, которые потребуют проведения повторных оперативных вмешательств. Анализ собственного архивного материала показал высокую частоту послеоперационных осложнений и летальности больных с вышеуказанной патологией и как следствие этого неудовлетворенность результатами оперативных вмешательств, что и побудило нас к поиску новых путей решения задачи лечения

больных с дуоденальными и высокими тонкокишечными свищами.

Материал и методы

В период с 2000 по 2016 годы в Республиканской клинической больнице им. Г.Г. Куватова г. Уфы было пролечено 132 больных с дуоденальными и высокими тонкокишечными свищами. У 82 пациентов имелись несформированные свищи, появившиеся в результате гнойно-воспалительного процесса, после оперативных вмешательств на органах брюшной полости, закрытых и открытых травм живота и других причин (табл. 1). Большинство этих больных поступали в клинику из других медицинских организаций.

Таблица 1

Причины возникновения дуоденальных и высоких тонкокишечных свищей

Причины	Абс.	%
Спаечная кишечная непроходимость	24	29,2
Перитонит	19	23,2
Панкреонекроз	13	15,8
Закрытая травма живота	8	9,8
Открытая травма живота	6	7,3
Пролежни	5	6,1
Несостоятельность гастродуоденоанастомоза	4	4,9
Несостоятельность гастроэнтероанастомоза	3	3,7
Итого...	82	100

С учетом общего состояния больных на момент их поступления, возраста, данных обследований к каждому пациенту был применен индивидуальный подход его ведения до операции. Все первичные оперативные вмешательства в клинике включали (ре)лапаротомию, ревизию брюшной полости, ее санацию, выявление и ушивание свищевого дефекта в кишке двухрядными швами и дренирование брюшной полости. В некоторых случаях ликвидация свища производилось по А.В. Мельникову с иссечением краев дефекта в кишке и сохранением $\frac{1}{4}$ окружности кишки.

Исследуемую выборку из 82 пациентов мы разделили на две группы: 48 больных – группа сравнения, у которых после ушивания кишечных свищей выполнялась общая медикаментозная терапия; 34 больных – основная группа, где использовалась разработанная нами методика комплексного лечения больных с вышеуказанной патологией. В указанный выше комплекс входило следующее:

1. Для повышения прочности швов на кишке мы применяли биологический имплантат (ПЕРМАКОЛ – свиной дермальный коллаген), который укладывался на область ушитого свища с фиксированием его узловыми серозно-мышечными швами к кишке, закрывая таким образом зону ликвидированного дефекта в виде «заплаты». Размеры коллагенового имплантата подбирались таким образом, чтобы

его края после укладки и расправления находились на расстоянии 2,0-2,5 см от линии швов на кишке.

2. С учетом того, что одним из наиболее значимых факторов в возникновении свищей является нарушение трофики в стенке кишки, а способ системного введения в организм препаратов для улучшения микроциркуляции как показывает опыт малоэффективен, мы применили методику селективного подведения ангиопротекторов. Для этого в послеоперационном периоде (на 2-е – 3-и сутки) пациентам производилась установка тонких микрокатетеров в желудочно-двенадцатиперстную артерию при дуоденальных свищах и в верхнюю брыжеечную артерию при высоких тонкокишечных свищах под рентгеноконтролем. Через установленный микрокатетер два раза в сутки ежедневно медленно в течение 6-7 дней производилось введение ангиопротекторов, активным веществом которых являлся ницерголин концентрацией 8 мг на 100,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия, суточная доза препарата равнялась 16 мг.

3. Для усиления эрадикации микроорганизмов нами применялась лазероантибиотикотерапия – парентерального введения антибиотиков и внутривенной лазерной обработки крови (ВЛОК). Для проведения ВЛОК использовали лазерный аппарат «Матрикс-ВЛОК» с излучающей головкой КЛ-ВЛОК, длина волны – 0,63 мкм, мощность на конце световода – 2 мВт, продолжительность процедуры – 20 мин. Всего на курс проводили 5-7 ежедневных сеансов [2,6].

Результаты и обсуждение

Сравнивая результаты лечения в обеих группах больных, мы обращали внимание на структуру и количество ранних послеоперационных, в том числе гнойно-септических осложнений, а также на послеоперационную летальность (табл. 2). Выполнение повторных оперативных вмешательств было направлено на ликвидацию вновь возникших осложнений; санацию брюшной полости при перитоните и некрэктомию при панкреонекрозе; оценку состоятельности ранее наложенных швов на кишке, а также состояние установленного имплантата в основной группе больных. Релапаротомии выполнялись как по программе при наличии перитонита, так и по требованию при возникновении внутрибрюшных осложнений. При выявлении несостоятельности швов на кишке или появлении новых свищей при релапаротомии у этих пациентов проводили повторное ушивание свищевого дефекта с его тампонированием или наложением обходного

илеоеюноанастомоза, дуоденостомию, еюностомию по Майдлю.

В основной группе больных в 5 случаях из 7 несостоятельность швов на кишке была частичной и имела вид «прикрытой перфорации» за счет уложенного сверху швов коллагена, который сдерживал развитие полной несостоятельности. У этих пациентов нами выполнялось тампонирование и редренирование зоны кишечной петли несущей свищ без удаления имплантата и наложения дополнительных швов на дефект в кишке. Результатом тампонирования в 3-х случаях явилось заживление частич-

ной несостоятельности, а в 2-х случаях лечение закончилось образованием сформированного свища тощей кишки. В группе сравнения из 18 случаев несостоятельности кишечных швов у половины больных она была полной. Возникновение новых свищей тощей кишки произошло у 2(5,9%) пациентов основной группы, тогда как в сравниваемой группе вновь возникшие свищи отмечались у 7(14,6%) больных. Что касается вновь появившихся абсцессов и гнойных затеков брюшной полости, то они были отмечены у 5 (14,7%) пациентов основной и у 12(25%) больных группы сравнения.

Таблица 2

Послеоперационные осложнения в сравниваемых группах, абс. (%)

Осложнения, выявленные после первой и последующих операций в клинике	Первая релапаротомия		Вторая релапаротомия		Третья и последующие релапаротомии		ИТОГО	
	осн. (n=34)	сравн. (n=45)	осн. (n=32)	сравн. (n=38)	осн. (n=28)	сравн. (n=34)	осн. (n=34)	сравн. (n=48)
Несостоятельность швов на кишке	1 (2,9)	5(11,1)	1(3,1)	7(18,4)	5(17,9)	2(5,9)	7(20,6)	14(29,2)
Вновь образовавшиеся кишечные свищи	-	2(4,4)	1(3,1)	2(5,3)	1(3,6)	3(8,8)	2(5,9)	7(14,6)
Появившиеся абсцессы и гнойные затеки брюшной полости	3(8,8)	6(13,3)	2(6,3)	4(10,5)	-	2(5,9)	5(14,7)	12(25)
Наличие распространенного перитонита	11(32,4)	17(37,8)	7(21,9)	11(28,9)	3(10,7)	6(17,6)	-	-
Всего осложнений	15(44,1)	30(66,7)	11(34,4)	24(63,2)	9(32,1)	13(38,2)	14(41,2)	33(68,8)
Количество умерших перед релапаротомией	-	3(6,3) (n=48)	2(5,9) (n=34)	7(15,5) (n=45)	4(12,5) (n=32)	4(10,5) (n=38)	6+(2*) 8(23,5)	14+(4*) 18(37,5)

* Больные, умершие после третьей и последующих релапаротомий.

Послеоперационная летальность в основной группе составила 23,5% (8 человек), а в группе сравнения – 37,5% (18 человек). Все умершие подверглись патологоанатомическим исследованиям, в результате которых были установлены причины летальных исходов. В 3 (37,5%) случаях в основной группе и 9 (50%) в группе сравнения летальные исходы были связаны с прогрессированием и распространением перитонита (табл. 3).

Таблица 3

Причины летальных исходов в обеих группах больных

Причины летальных исходов	Группы	
	основная (n=8)	сравнения (n=18)
Панкреонекроз	3	4
Перитонит	3	9
Инфаркт миокарда	1	2
Тромбоз легочной артерии	1	1
Кахексия	-	2

Заключение. Местное применение коллагена на фоне селективного введения ангио-

протекторов позволило снизить частоту несостоятельности кишечных швов после ушивания свищей, а в случаях ее возникновения в большинстве своем она была частичной. Это позволило у ряда больных добиться заживления свищей путем их тампонирования, а в остальных случаях наблюдалось образование наружных сформированных свищей, которые были прооперированы в последующем на более благоприятном фоне. Значительную разницу в количестве больных с вновь образовавшимися свищами мы связываем с эффективным воздействием ангиопротекторов, длительно и селективно вводимых в определенный сосудистый бассейн. Разница в возникновении новых гнойно-септических осложнений, а также наличие распространенного перитонита у пациентов обеих групп, по нашему мнению, связаны со всеми тремя составляющими комплексного лечения, в том числе и с лазероантибиотикотерапией.

Сведения об авторах статьи:

Пантелеев Владимир Сергеевич – д.м.н., зав. отделением лазерной хирургии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, профессор кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)279-03-93. E-mail: w.s.panteleev@mail.ru.

Иштуков Роберт Ризович – врач-хирург хирургического отделения 4 Д ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, аспирант кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ishtukovr@gmail.com.

Дорофеев Вадим Давидович – к.м.н., зав. отделением гнойной хирургии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. Тел./факс: (347)272-99-28.

Логинов Максим Олегович – зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, ассистент кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: (347)273-46-24

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев С.А. Этапное хирургическое лечение больных с тонкокишечными свищами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2006. – 26 с.
2. Герцен, А.В. Лазероантибиотикотерапия / А.В. Герцен, Т.А. Васина, А.А. Белопольский. – М.: Региональная общественная организация ученых по проблемам геофизики, 2002. – 231 с.
3. Григорьев, Н.С. Хирургическое лечение наружного сформированного неполного тонкокишечного свища // Наука и мир. – 2016. – № 10. – С.106-107.
4. Жариков А.Н. Хирургическое лечение больных с несформированными тонкокишечными свищами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 2004. – 26 с.
5. Актуальные вопросы диагностики и лечения свищей тонкой кишки / М.А. Нартайлаков [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. – Т. 8, № 2. – С. 340-343.
6. Пантелеев, В.С. Фотодинамическое воздействие в сочетании с лазероантибиотикотерапией у больных с гнойно-септическими осложнениями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 2012. – 46 с.
7. Свищи желудочно-кишечного тракта при панкреонекрозе / В.И. Белоконов [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 3. – С. 61-64.
8. Closed drainage versus open packing of infected pancreatic necrosis / J.A. Harris [et al.] // Am Surg. – 1995. – Vol. 61, № 7. – P. 617-618.
9. Management of enterocutaneous fistulas: 30-year clinical experience / J. Li [et al.] // Chin Med J. – 2003. – Vol. 116, № 2. – P. 171-175.

УДК 616.33/342-002.44-08-039.57-07

© Коллектив авторов, 2017

Л.В. Волевач, А.Ш. Нафикова, Г.Я. Хисматуллина, А.А. Камалова РЕЗУЛЬТАТЫ ПЯТИЛЕТНЕГО ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЛИЦ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

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

Статья посвящена изучению отдаленных результатов эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* и показателей качества жизни у больных, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки при пятилетнем диспансерном наблюдении в амбулаторных условиях. Проведено комплексное обследование 233 человек с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в возрасте от 18 до 60 лет. В 1-ю группу было отобрано 183 пациента с язвенной болезнью, из них 31 пациент с язвенной болезнью желудка и 152 пациента с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, которые находились на диспансерном учёте в поликлинике и прошли обучение в гастрошколе. Во 2-ю группу вошли 50 пациентов с язвенной болезнью (13 пациентов с язвенной болезнью желудка, 37 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки), которые по тем или иным причинам не выполняли рекомендации терапевта и не обучались в гастрошколе. Указанные группы были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести изменений в гастродуоденальной системе. По результатам длительного диспансерного наблюдения за пациентами с язвенной болезнью в амбулаторно-поликлинических условиях с соблюдением принципов эрадикационной терапии при полном комплексном обследовании установлено, что проведение успешной эрадикации, динамическое диспансерное наблюдение, обучение в гастрошколе достоверно улучшают качество жизни пациента, повышают трудоспособность, улучшают морфологическое состояние слизистой оболочки желудка, уменьшают частоту рецидивов.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, качество жизни, диспансеризация, эрадикация *Helicobacter pylori*.

L.V. Volevach, A. Sh. Nafikova, G.Ya. Khismatullina, A.A. Kamalova RESULTS OF THE FIVE-YEARS FOLLOW-UP OF PERSONS WITH GASTRIC ULCER AND DUODENAL ULCER IN THE OUTPATIENT SETTINGS

The article is devoted to the study of remote results of eradication therapy of *Helicobacter Pylori* and quality of life in patients suffering from gastric ulcer and duodenal ulcer during five-years follow-up in an outpatient settings. We conducted a comprehensive survey of 233 people with gastric and duodenal ulcers aged from 18 to 60. The first group included 183 patients with peptic ulcer disease, including 31 patients with gastric ulcer and 152 patients with peptic ulcer of the duodenum, which were under regular medical check-up at the polyclinic and were trained in "gastro-school". The second group consisted of 50 patients with peptic ulcer disease (13 patients with gastric ulcer, 37 patients with peptic ulcer of the duodenum), which for one reason or another did not fulfill the recommendations of the therapist and were not trained in "gastro-school". The groups were matched for age, sex and severity of changes in the gastroduodenal system. According to the results of long-term dispensary observation of patients with peptic ulcer disease in the outpatient conditions in compliance with the principles of eradication therapy by a comprehensive examination it was established that successful eradication, a dynamic clinical supervision, training in "gastro-school" significantly improve the patient's quality of life, ability to work, the morphological condition of the gastric mucosa and reduce the frequency of relapses.

Key words: gastric ulcer and duodenal ulcer, quality of life, clinical examination, eradication of *Helicobacter pylori*.

Распространенность язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) остается в настоящее время высокой,

частота встречаемости у взрослого населения составляет от 5 до 15% [1,8,9]. Ежегодно под диспансерным наблюдением находится более

1 млн. больных язвенной болезнью (ЯБ), каждый второй лечится стационарно, свыше трети пользуются листом временной нетрудоспособности повторно. [5,11,12]. Инфекция *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) с момента открытия в 1982 году и по сегодняшний день привлекает внимание многих ученых и остается одной из главных причин образования язвенных дефектов в желудке и ДПК [2,13]. Эрадикация *H. pylori* при ЯБ является необходимым и обоснованным лечебным мероприятием. На сегодняшний день существуют следующие международные и российские рекомендации по диагностике и лечению *H. pylori*: «Маастрихт-4» (2010 г.), рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (2012 г.), в которых четко показана и доказана необходимость эрадикации *H. pylori*. Таким образом, при ЯБЖ и ДПК, включая их осложненные формы, в лечебной программе на первое место ставится антихеликобактерная терапия вне зависимости от фазы заболевания (обострение или ремиссия) [6,7]. Однако, несмотря на то, что в последние годы ведется поиск механизмов, направленных на создание стойкой ремиссии у пациентов с ЯБ, прогнозы отечественной терапевтической школы неутешительны: в России ожидается рост заболеваний желудочно-кишечного тракта, особенно ЯБЖ и ДПК [3,4]. По мнению экспертов ВОЗ при хронизации процесса очень важна оценка пациентом изменений своего физического, психологического и социального статуса, то есть оценка качества жизни [10]. Длительное диспансерное наблюдение за больными с язвенной болезнью в амбулаторно-поликлинических условиях, а также обучение в гастрошколе могут улучшить их качество жизни [9].

Цель нашего исследования – оценить отдаленные результаты эрадикационной терапии *H. pylori* у пациентов с ЯБЖ и ДПК по данным пятилетнего амбулаторного наблюдения.

Материал и методы

Были проанализированы 233 медицинские карты амбулаторных больных с ЯБЖ и ЯБДПК в возрасте от 18 до 60 лет.

В 1-ю группу вошло 183 пациента с язвенной болезнью (ЯБ), из них 31 пациент ЯБЖ и 152 пациента ЯБ ДПК, которые находились на диспансерном учёте в поликлинике и прошли обучение в гастрошколе. Во 2-ю группу было отобрано 50 пациентов ЯБ (13 пациентов ЯБЖ, 37 пациентов ЯБ ДПК), которые по тем или иным причинам не выполняли рекомендаций терапевта и отказались проходить обучение в гастрошколе. Группы

были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести изменений в гастродуоденальной системе.

Оценивали следующие показатели: соответствие назначаемых препаратов международным рекомендациям, частоту осложнений и госпитализаций, длительность временной нетрудоспособности, эффективность диспансерного наблюдения, выполняемость назначаемых лечебных и диагностических мероприятий, обучение в гастрошколе, а также динамику клинической картины. Критерием эффективности проводимых лечебных мероприятий являлось достижение клинко-эндоскопической ремиссии, подтверждаемой при эндоскопическом или рентгенологическом исследованиях. Оценивали заживление язвенного дефекта, исчезновение признаков активного воспаления со стороны слизистой оболочки желудка и ДПК. При лечении больных ЯБ учитывали: локализацию язвы, ее величину и форму, состояние краев и дна язвенного дефекта, стадию язвы.

Изучение качества жизни в исследуемых группах проводили при помощи опросника MOS SF-36. ВОЗ рекомендовала использовать опросник MOS SF-36 для изучения всех компонентов качества жизни (КЖ). Опросник MOS SF-36 содержит 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал. Эти шкалы представляют собой основные составные характеристики здоровья, включающие функцию и дисфункцию, стресс и благополучие, объективные и субъективные ощущения, положительные и отрицательные эмоции от общего состояния здоровья. Физический суммарный компонент здоровья включает: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ). Психический суммарный компонент здоровья определяется следующими показателями: жизнеспособность (Ж), социальное и ролевое эмоциональное функционирование (СФ и РЭФ), психическое здоровье (ПЗ). По каждой из 8 шкал анализировались средние показатели. Результаты представляются в виде баллов (0-100). Высокие значения шкал соответствуют более высокому уровню КЖ.

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием стандартных пакетов программ (Statistica, MS Excel) для персональных компьютеров. Сравнение двух независимых выборок осуществляли с применением критерия Стьюдента для количественных данных при нормальном распределении величин показателя или критерия Манна–Уитни для порядковых данных и для количественных данных при отличающихся от

нормального распределения величин показателя. Для оценки достоверности различий результатов наблюдения между двумя группами применяли χ^2 -тест и критерий Фишера (абсолютные показатели). Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне $p=0,05$.

Проведенные исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией (одобрено биоэтическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России).

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ амбулаторных карт показал, что при ЯБЖ и ДПК антихели-

кобактерная терапия проводилась в 100% случаев только в 1-й группе.

По данным амбулаторных карт были выделены группы лекарственных препаратов и определена частота их назначения больным (см. таблицу). Обращает на себя внимание высокая частота применения антацидов во 2-й группе. Кроме того, всем пациентам этой группы были назначены витамины группы В, платифиллин, облепиховое масло и др. При этом незначительной части больным были назначены антибиотики, которые не входят в стандартные рекомендации по антихеликобактерной терапии.

Таблица

Методы лечения больных язвенной болезнью										
Лечение	ЯБЖ				p,χ² тест	ЯБДПК				p,χ²-тест
	1-я группа (n=31)		2-я группа (n=13)			1-я группа (n=152)		2-я группа (n=37)		
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Антихеликобактерная терапия	31	100,0	11	84,62	0,033	152	100,0	33	89,19	0,00005
H2-блокаторы	4	12,90	12	92,30	0,00002	27	17,76	24	64,86	0,000001
Ингибиторы протонной помпы	27	87,09	1	7,69	0,000001	125	82,23	13	35,13	0,00001
Антациды	28	90,32	12	92,30	0,357	87	57,24	35	94,59	0,0002
Диетотерапия	соблюдали		не соблюдали		---	соблюдали		не соблюдали		---
Посещение гастршколы	регулярно		не регулярно		---	регулярно		не регулярно		---

Примечание. p – достоверность показателя.

Анализ амбулаторных карт выявил, что эрадикация в 1-й группе составила 90,2% (165 больных), во 2-й группе – 81,8% (36 больных). Эпителизация язвы через месяц отмечена у 97,8% (179 больных) и у 94,0% (47 больных) соответственно в 1-й и 2-й группах ($p=0,175$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что эрадикация *H.pylori* снижает воспалительные изменения через 4 недели после успешного лечения.

Через год после успешной эрадикации *H.pylori* в группе наблюдения отмечалось достоверное снижение активности воспалительного процесса в слизистой оболочке (СО) антрального отдела желудка, а именно уменьшение полиморфноядерной (на 43,2%), мононуклеарной (на 40,1%) инфильтраций и количества лимфоцитарных фолликулов (в 16 раз). Выявлено, что эрадикация *H.pylori* предотвращает развитие атрофии. Так, атрофия СО желудка в группе наблюдения уменьшилась на 49,9%. В биоптатах из антрального отдела и тела желудка, полученных у больных 2-й группы, позитивных морфологических изменений не было выявлено, сохранялись признаки воспаления и атрофии СО желудка. Кишечная метаплазия СО у обследованных пациентов статистически значимо не измени-

лась ни в антральном отделе, ни в теле желудка. Положительным эффектом эрадикации *H.pylori* явилось снижение частоты рецидивов гастродуоденальных язв.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что инфекция *H.pylori* во многом определяет морфологическое состояние СО желудка. Следует отметить, что сроки рубцевания язв после проведенного курса лечения при первом обострении были практически одинаковыми в обеих группах, но при длительном диспансерном наблюдении у больных 1-й группы эти сроки уменьшились при последующих обострениях. У больных 2-й группы, не получавших или несвоевременно получавших эрадикационную терапию, сроки рубцевания оставались на прежнем уровне, составляя 34-35 дней.

Важнейшее значение для оценки эффективности лечения больных ЯБ имеет частота рецидивов. В 1-й группе наблюдения частота рецидивов ЯБЖ составляла 17,0%, во 2-й группе – 40,0% ($p=0,005$). При ЯБДПК частота рецидивов в 1-й группе составила 50,0%, во 2-й группе – 31,0% ($p=0,01$). У больных, получивших курс антихеликобактерной терапии рецидивы отмечены в 24,0% случаев, у не получивших – в 45,0% случаев

($p=0,003$). В течение пятилетнего диспансерного наблюдения у исследуемых больных, получивших антихеликобактерную терапию, отмечено значительное снижение частоты рецидивов в сравнении с предыдущим годом.

На стационарное лечение были направлены 40,0% больных ЯБ, не получивших антихеликобактерной терапии, и только 22,0% больных, которые получали эрадикационную терапию ($p=0,008$). При этом у больных 2-й группы имело место более тяжелое течение ЯБ: осложнения отмечены в этой группе у 15,4% больных ЯБЖ и у 21,6% ЯБДПК, в 1-й группе у 3,2% и

12,5% больных соответственно ($p=0,211$ и $p=0,123$). Нами также была выявлена тенденция к снижению сроков временной нетрудоспособности в 1-й группе в течение 5 лет, в то время как во 2-й группе имел место стабильный средний уровень временной нетрудоспособности.

По данным опросника качества жизни MOS SF-36 больных ЯБ выявлено снижение качества жизни у пациентов 2-й группы, что обусловлено комплексом физических, социальных и эмоциональных факторов, отражающих более низкое качество лечения больных (рис. 1, 2).

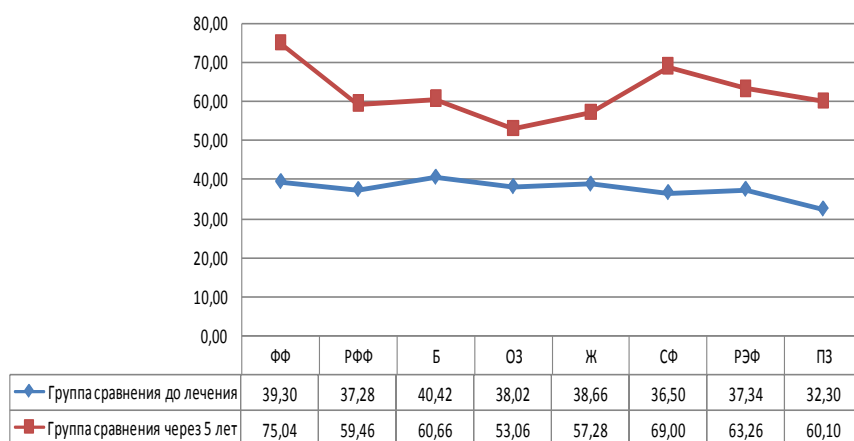


Рис. 1. Сравнение показателей качества жизни больных ЯБ в группе наблюдения до лечения и после проведения эрадикационной терапии через 5 лет и обучения в гастротроле ($p<0,05$)

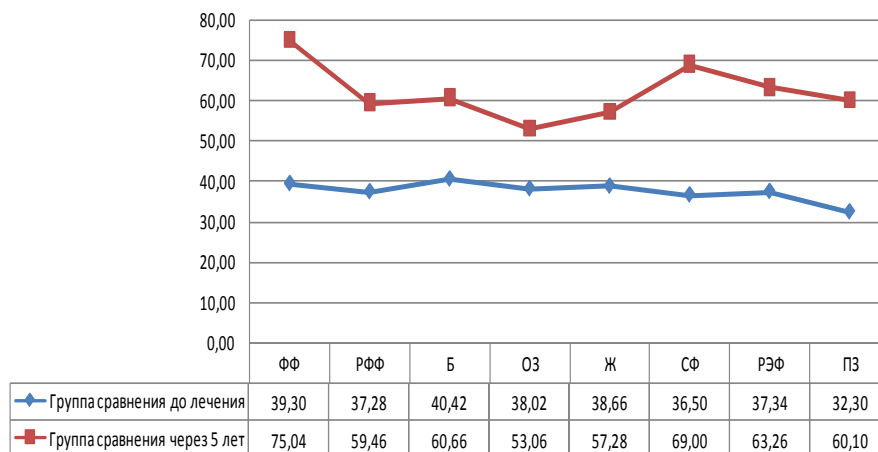


Рис. 2. Сравнение показателей качества жизни больных ЯБ группы сравнения до лечения и после лечения через 5 лет ($p<0,05$)

Выявлено, что частота рецидивов ЯБ была почти вдвое выше у пациентов, не получающих стандартной эрадикационной терапии, при этом качество жизни у данных пациентов оказалось ниже по всем основным показателям.

Выводы

Таким образом, отдаленные результаты эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* у больных ЯБЖ и ДПК по данным пятилетнего амбулаторного наблюдения свидетельствуют о том, что проведение успешной эрадикации, динамическое диспансерное наблюдение,

обучение в гастротроле достоверно улучшают качество жизни пациента, трудоспособность, морфологическое состояние СО желудка, уменьшают частоту рецидивов.

Полученные результаты еще раз подтверждают, что применение современных эффективных схем эрадикации *Helicobacter pylori* в амбулаторных условиях является обязательным условием, конечной целью которого считается достижение более качественной жизни пациентов наряду с сохранением ими работоспособности и хорошего самочувствия.

Сведения об авторах статьи:

Волевач Лариса Васильевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Нафикова Айгуль Шаукатовна – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, E-mail: Aibolit1982@jandex.ru.
Хисматуллина Гюльназ Ягофаровна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Камалова Алиса Атласовна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волевач, Л.В. Язвенная болезнь / Л.В. Волевач [и др.]. – Уфа: Издательство «Здравоохранение Башкортостана», 2011. – 168 с.
2. Володин, Д.В. Хронический гастрит и язвенная болезнь, ассоциированные и неассоциированные с персистенцией *H. pylori* инфекцией: автореферат дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2015. – 26 с.
3. Гастроэнтерология: национальное руководство/ под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 744 с.
4. Гастроэнтерология: клинические рекомендации/ под ред. В.Т. Ивашкина. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 208 с.
5. Григорьева, Ю.В. Ночной кислотный прорыв при язвенной болезни / Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова // Современные проблемы науки и образования. Медицинские науки. – 2015. – № 5. – С. 63.
6. Каримов, М.М. Эффективная и безопасная фармакотерапия при лечении НР-ассоциированных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / М.М. Каримов, З.З. Саатов // Медицинский совет. – 2014. – № 4. – С. 55-59.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни МЗ РФ РГА / В.Т. Ивашкин [и др.]. – М., 2013. – 39 с.
8. Клинические классификации заболеваний внутренних органов с примерами формулировки диагнозов: учебное пособие для студентов / Р.М. Фазлыева [и др.] – Уфа: Издательство ГОУ ВПО БГМУ Росздрава, 2009. – 160 с.
9. Поликлиническая терапия: учебник / Г.И. Сторожаков, И.И. Чукаева, А.А. Александров. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 640 с.
10. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 1. – С. 87-89.
11. Оценка состояния желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста, страдающих патологией желчевыводящей системы/ Г.Я. Хисматуллина [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 1 (56). – С. 96-99.
12. Оценка эффективности проведения личностно-ориентированных образовательных программ среди пациентов молодого возраста, страдающих патологией желчевыводящей системы / Г.Я. Хисматуллина [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 4. – С. 637-641.
13. Циммерман, Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения // Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – С. 85-107.

УДК 616.212.4:616-097.3-053.32

© Коллектив авторов, 2017

А.Р. Калимуллина, В.Р. Амирова, Л.Ф. Азнабаева, В.В. Викторов
**ПОКАЗАТЕЛИ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ НОСА У ДЕТЕЙ
 ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Изучены показатели местного иммунитета слизистой оболочки носа у 47 детей первого года жизни, родившихся недоношенными на сроке гестации 28-37 недель. Определение уровня антител (IgA, IgG, IgE) и цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IF- γ) в смывах со слизистой оболочки носа проводили методом иммуноферментного анализа. Установлено, что для недоношенных детей характерны транзиторный дефицит IgG в возрасте 6 месяцев (2,08 (0,78-6,99) мг/мл), низкие показатели IgE в возрасте 12 месяцев (0,89 (0,47-1,32) нг/мл), низкие показатели IF- γ в возрасте 6 (7,51 (4,84-13,82) пг/мл) и 12 месяцев (8,28 (4,70-12,07) пг/мл) и гиперпродукция провоспалительного цитокина IL-1 β на протяжении первого года жизни. Недостаточность антительной и интерфероновой защиты наиболее выражена у глубоко недоношенных детей. Показатели мукозального иммунитета полости носа могут быть использованы при разработке патогенетических подходов к профилактике и лечению инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательной системы у недоношенных детей.

Ключевые слова: мукозальный иммунитет, полость носа, недоношенные дети.

A.R. Kalimullina, V.R. Amirova, L.F. Aznabaeva, V.V. Viktirov
**INDICATORS OF MUCOSAL IMMUNITY
 OF THE NASAL CAVITY IN PRETERM INFANTS**

Indicators of local immunity of a nasal mucous membrane at 47 infants born prematurely on the term of a gestation of 28-37 weeks have been studied. Determination of level of antibodies (IgA, IgG, IgE) and cytokines (TNF- α , IL-1 β , IF- γ) in swabs from the mucous membrane was carried out by method of the immunofluorescent analysis taking into account the level of the protein. It is established that prematurely born children have transient deficiency of IgG at the age of 6 months (2,08 (0,78-6,99) mg/ml), low levels of IgE at the age of 12 months (0,89 (0,47-1,32) ng/ml), low levels of IF- γ at the age of 6 (7,51 (4,84-13,82) pg/ml) and 12 months (8,28 (4,70-12,07) pg/ml) and hyperproduction of pro-inflammatory cytokine IL-1 β during the first year of life. The failure of the antibody and interferon protection is most expressed at very prematurely born children. Indicators of mucosal immunity of the nasal cavity can be used for pathogenetic approaches to prevention and treatment of infectious and inflammatory diseases of respiratory system at prematurely born children.

Key words: mucosal immunity, nasal cavity, preterm children.

Инфекционно-воспалительная патология дыхательных путей до настоящего времени остается основной причиной высокой заболеваемости и смертности недоношенных детей [4,7]. Такие особенности иммунной системы, как недостаточность врожденного пассивного иммунитета, доминирование иммунного ответа Th2-типа, повышенный синтез противовоспалительных цитокинов, выражены у недоношенных детей в большей степени, чем у доношенных сверстников [6,8]. Незрелость иммунной системы недоношенного ребенка обуславливает своеобразие ее реагирования на антигенную стимуляцию, нарушение процессов физиологической адаптации и формирование стойких отклонений в состоянии здоровья [2,3,9].

Известно, что первым защитным барьером при инфекции респираторного тракта являются его слизистые оболочки. Ухудшение состояния местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей влечет за собой снижение устойчивости к инфекционно-воспалительным заболеваниям [5]. Однако имеющиеся в специальной литературе сведения об иммунном статусе слизистых оболочек респираторного тракта у преждевременно родившихся детей единичны и недостаточно систематизированы. В этой связи изучение мукозального иммунитета верхних дыхательных путей у недоношенных детей представляет значительный научный и практический интерес.

Целью исследования явилось определение особенностей становления мукозального иммунитета полости носа у недоношенных детей на первом году жизни.

Материал и методы

Изучены показатели местного иммунитета слизистой оболочки носа у 47 детей первого года жизни, родившихся недоношенными на сроке гестации 28-37 недель (основная группа). Среди исследуемых мальчиков было 23 (48,9%), девочек – 24 (51,1%). Средняя масса тела детей при рождении составила $2174,7 \pm 46,2$ г, рост – $45,3 \pm 0,4$ см. В процессе исследования с учетом гестационного возраста дети были разделены на две подгруппы: в I подгруппу было включено 15 (31,9%) детей, родившихся на сроке гестации 28-32 недели, во II подгруппу – 32 (68,1%) ребенка, родившихся на сроке гестации 33-37 недель.

Критериями включения детей в основную группу являлись: рождение ребенка на сроке гестации 28-37 недель, наличие информированного согласия родителей. Критериями исключения являлись: отказ родителей от

участия в исследовании, наличие у ребенка острой или хронической соматической и (или) неврологической патологий в стадии декомпенсации.

В контрольную группу вошли 46 детей первого года жизни, родившихся доношенными на сроке гестации 37-41 неделя. Среди них мальчиков было 18 (39,1%), девочек – 28 (60,9%). Средняя масса тела детей при рождении составила $3511,5 \pm 53,7$ г, рост – $52,8 \pm 0,3$ см.

Критериями включения детей в контрольную группу являлись: рождение ребенка на сроке гестации 37 недель и более, наличие информированного согласия родителей. Критериями исключения являлись: отказ родителей от участия в исследовании, наличие у ребенка острой или хронической соматической и (или) неврологической патологии в стадии декомпенсации.

Определение уровня антител и цитокинов проводилось в возрасте 1 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев жизни в смывах со слизистой оболочки носа. Назальную слизь собирали на смоченный физиологическим раствором (0,9% раствор NaCl) ватный тупфер в течение 30 секунд, затем ватку переносили в 0,5 мл физиологического раствора, замораживали при температуре минус 86 °С, перед исследованием центрифугировали в течение 10 минут при 1500 об/мин и исследовали надосадочную жидкость [1]. Определение уровня антител (секреторный IgA, общий IgG, общий IgE) и цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IF- γ) проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест – наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с учетом разведений, рекомендованных производителем для количественного определения уровня антител в сыворотке крови и биологических жидкостях, а также для определения концентрации цитокинов в биологических жидкостях человека и культуральных средах. Стандартизация проводилась по уровню белка в исследуемом биологическом образце с последующим перерасчетом.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы «STATISTICA 7.0». Характер распределения количественных признаков оценивался по критерию Колмогорова–Смирнова. В качестве меры центральной тенденции определяли медиану (Me) и интерквартильный размах – значения 25- и 75-го квартилей (Q25–Q75). Достоверность различий количественных показателей между группами оценивалась по критерию Манна–Уитни, между двумя подгруппами и контрольной группой – по

критерию Крускала–Уоллиса. Результаты рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенное исследование выявило особенности формирования антительной защиты слизистой оболочки носа у недоношенных детей. У недоношенных детей, так же как у их доношенных сверстников, преобладающими антителами на слизистой носа на первом году жизни были IgG (табл.1). При этом уровень IgG у недоношенных младенцев к

возрасту 6 месяцев снижался в два раза ($p > 0,05$), вновь возрастая и достигая возрастной нормы к 12 месяцам жизни. Несмотря на достоверное повышение показателей IgE ($p = 0,029$), к концу первого полугодия жизни и к концу первого года жизни показатели IgE у недоношенных детей были достоверно ниже, чем у доношенных сверстников. Наиболее низкий уровень IgE в возрасте 12 месяцев жизни демонстрировали дети, родившиеся на сроке гестации 28-32 недели – 0,65 (0,47-0,99) нг/мл против 1,91 (1,68-2,52) нг/мл, ($p = 0,002$).

Таблица 1

Показатели sIgA, IgG, IgE в слизистой носа у детей, родившихся недоношенными				
Показатели	Возраст, мес.	Недоношенные дети (n=47)	Доношенные дети (n=46)	P
sIgA, мг/мл	1	1,40 (0,39-2,92)	0,84 (0,54-2,44)	$>0,05$
	6	1,13 (0,47-2,46)	1,79 (0,36-3,09)	$>0,05$
	12	1,90 (0,87-2,38)	2,36 (1,09-2,94)	$>0,05$
IgG, мг/мл	1	4,11 (1,27-8,23)	2,37 (1,04-7,95)	$>0,05$
	6	2,08 (0,78-6,99)	4,21 (2,38-9,35)	$>0,05$
	12	6,13 (2,29-11,27)	5,54 (1,34-12,33)	$>0,05$
IgE, нг/мл	1	0,54 (0,40-0,74)	0,53 (0,32-1,26)	$>0,05$
	6	0,97 (0,46-1,91)	0,87 (0,42-1,80)	$>0,05$
	12	0,89 (0,47-1,32)	1,91 (1,68-2,52)	0,003

В процессе исследования были выявлены особенности цитокиновой регуляции в слизистой оболочке носа у недоношенных детей. У недоношенных детей на слизистой носа, так же как и у доношенных сверстников, отмечалось преобладание цитокинов IL-1 β и IF- γ (табл. 2). При этом к 12 месяцам жизни происходило трехкратное повышение уровня IL-1 β ($p > 0,05$), который в указанном возрасте у недоношенных детей оказался в 2 раза выше, чем у доношенных сверстников ($p > 0,05$). Уровень TNF- α у недоношенных детей в воз-

расте 6 месяцев был достоверно более низким, чем у доношенных сверстников, однако к концу первого года жизни показатели TNF- α достигали возрастной нормы. Второе полугодие жизни у недоношенных детей характеризовалось достоверно более низкими, чем у доношенных сверстников, показателями IF- γ . В возрасте 12 месяцев жизни наиболее низкие показатели IF- γ отмечались в группе детей, родившихся на сроке гестации 28-32 недели – 6,32 (5,26-8,00) пг/мл против 14,49 (11,75-19,87) пг/мл, ($p < 0,001$).

Таблица 2

Показатели TNF α , IL-1 β , IF- γ на слизистой носа у детей, родившихся недоношенными				
Показатели	Возраст, мес.	Недоношенные дети, n=47	Доношенные дети, n=46	P
TNF- α , пг/мл	1	1,86 (1,34-3,02)	2,61 (1,69-4,06)	$>0,05$
	6	1,86 (1,64-2,72)	3,99 (2,87-6,30)	$<0,001$
	12	2,63 (1,94-3,88)	2,27 (1,01-2,97)	$>0,05$
IL-1 β , пг/мл	1	7,36 (1,59-43,86)	13,14 (6,51-75,5)	$>0,05$
	6	9,94 (3,99-28,91)	11,61 (6,75-22,93)	$>0,05$
	12	20,21 (10,41-54,8)	10,14 (3,31-28,51)	$>0,05$
IF- γ , пг/мл	1	8,25 (4,28-9,96)	10,46 (5,54-18,26)	$>0,05$
	6	7,51 (4,84-13,82)	17,45 (8,19-27,5)	$<0,001$
	12	8,28 (4,70-12,07)	14,49 (11,75-19,87)	0,012

Заключение

Проведенное исследование позволило определить особенности формирования мукозального иммунитета полости носа у недоношенных детей на первом году жизни. Формирование адаптивного иммунитета слизистой носа характеризуется неполноценностью антительной защиты в виде транзиторного дефицита IgG у детей в возрасте 6 месяцев и низкими показателями IgE на протяжении второго полугодия жизни, особенно у глубоко недоношенных детей. Низкие значения IgG могут

быть обусловлены быстрой утратой материнских антител на фоне их исходно низкого запаса у преждевременно родившихся детей.

Проведенное исследование показало, что у недоношенных детей в отличие от доношенных сверстников в возрасте 6 месяцев на слизистой носа наблюдается недостаточность противовирусной защиты, о чем свидетельствуют низкие значения цитокинов IF- γ и TNF- α . В то же время гиперпродукция провоспалительного цитокина IL-1 β на слизистой носа не приводит к формированию полноценного гу-

морального ответа, на что указывают низкие показатели IgE во втором полугодии жизни ребенка. Указанные особенности местного иммунитета в виде интерфероновой недостаточности и низкой продукции IgE наиболее выражены у глубоко недоношенных детей, родившихся на сроке гестации 28-32 недели.

Таким образом, для недоношенных детей на первом году жизни характерна неполноценность различных компонентов мукозального иммунитета носовой полости, что объясняется высокой восприимчивостью этих детей к вирусным и бактериальным инфекци-

ям, а также тяжестью и длительностью течения инфекционных заболеваний. Профиль развития иммунитета слизистой оболочки носа зависит от гестационного возраста ребенка на момент рождения.

Выявленные закономерности становления мукозального иммунитета верхних отделов респираторного тракта у преждевременно родившихся детей на первом году жизни могут быть использованы при разработке патогенетических подходов к профилактике и лечению инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательной системы.

Сведения об авторах статьи:

Калимуллина Альбина Раиловна – заочный аспирант кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

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

Азнабаева Лилия Фаритовна – д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Викторов Виталий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционного центра ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммуноцитологические исследования в ринологии / Н.А. Арефьева, [и др.]. – Уфа: Здравсохранение Башкортостана, 2002. – 886 с.
2. Каракушикова, А.С. Особенности иммунного статуса недоношенных детей с перинатальной патологией в раннем неонатальном периоде / А.С. Каракушикова, К.В. Рахимова, Г.М. Абдуллаева // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 1. – С. 20-25.
3. Чарипова Б.Т. Клинико-иммунологические особенности и характер микробной колонизации у детей с экстремально низкой массой тела при рождении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2013. – 26 с.
4. High risk of RSV bronchiolitis in late preterm and selected infants affected by rare disorders: a dilemma of specific prevention / P. Manzoni, [et al.] // Early Hum. Dev. – 2012. – Vol. 88, № 2. – P. 34-41.
5. Immunopathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis / B.L. Bennett [et al.] // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 195. – P. 1532-40.
6. Innate immunity in human newborn infants: prematurity means more than immaturity / T.Strunk [et al.] // J. Matern Fetal Neonatal Med. – 2011. – Vol. 24. – P. 25-31.
7. Lung function prior to viral lower respiratory tract infections in prematurely born infants / S.B. Drysdale [et al.] // Thorax. – 2011. – Vol. 66, № 6. – P. 468-473.
8. McGreal, E.P. Off to a slow start: under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth / E.P.McGreal, K. Hearne, O.B. Spiller // Immunobiology. – 2012. – Vol. 217. – P. 176-186.
9. The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area / A.A. Sharma [et al.] // Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 145. – P. 61-68.

УДК 618.175

© Коллектив авторов, 2017

С.Ф. Насырова, Ф.Ф. Бадретдинова, А.М. Зиганшин, Е.В. Кулавский **ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ** **У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ С ПЕРВИЧНОЙ ДИСМЕНОРЕЕЙ** **ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»** **Минздрава России, г. Уфа**

На сегодняшний день одной из актуальных проблем подростковой гинекологии является дисменорея. В статье приводятся результаты комплексной терапии первичной дисменореи у 106 девушек 15-17 лет, проведенной в зависимости от тяжести заболевания и вегетативного статуса пациенток.

У пациенток с преобладанием смешанного и парасимпатического типа вегетативной нервной системы без отклонений в гормональном статусе эффективным стало назначение нестероидных противовоспалительных препаратов. При дисменорее средней степени тяжести, преобладании симпатического тонуса вегетативной нервной системы и недостаточности лютеиновой фазы применение гестагенов во вторую фазу цикла сопровождалось стойким терапевтическим эффектом и купированием болевого синдрома у 93,3% девушек к 6-му месяцу терапии. Назначение комбинированных оральных контрацептивов при тяжелой форме дисменореи у девушек с избыточным уровнем эстрадиола и парасимпатической направленностью вегетативной нервной системы у 90,0% привело к нормализации менструальной функции и гормонального статуса пациенток.

Своевременно проведенные комплексные лечебные мероприятия с учетом выявленных патологических процессов, вегетативного статуса и психоэмоциональных особенностей пациентки улучшают самочувствие и предотвращают нарушения становления репродуктивной системы.

Ключевые слова: репродуктивная система, девушки-подростки, первичная дисменорея, гормональный статус, комплексное лечение.

S.F. Nasyrova, F.F. Badretdinova, A.M. Ziganshin, E.V. Kulavskiy
**PREVENTION OF REPRODUCTIVE DISORDERS
 IN ADOLESCENT GIRLS WITH PRIMARY DYSMENORRHEA**

Today one of the urgent problems of adolescent gynecology is dysmenorrhea. The paper presents the results of a complex treatment of primary dysmenorrhea in 106 girls aged 15-17, depending on the severity of the disease and vegetative state of patients.

In patients with predominance of combined and parasympathetic type of the autonomic nervous system with no deviations of hormonal status administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs was very effective. In case of moderate dysmenorrhea, accompanied by sympathetic tone of autonomic nervous system and luteal phase defect, the use of gestagens in the second phase of the cycle was accompanied by a stable therapeutic effect and relief of pain from 93,3% of girls by 6 months of therapy. Administration of the combined oral contraceptives in severe dysmenorrhea with excessive estradiol levels and parasympathetic tone of the autonomic nervous system contributes to the normalization of menstrual function and hormonal status in 90,0% of patients.

Timely conducted comprehensive treatment measures based on identified pathological processes, vegetative state and psychoemotional peculiarities improve the quality of life of adolescents and prevent violations of the formation of the reproductive system.

Key words: reproductive system, adolescent girls, primary dysmenorrhea, hormonal status, complex treatment.

Решение многих вопросов ювенильной гинекологии требует более глубокого понимания физиологических закономерностей становления репродуктивного здоровья подростков.

На сегодняшний день одной из актуальных проблем подростковой гинекологии остается дисменорея [1]. Дисменорея – это нарушение менструаций, включающее широкий спектр нейровегетативных, обменно-эндокринных, психических и эмоциональных отклонений, ведущим проявлением которых является болевой синдром [2].

В период становления менструальной функции, несмотря на широкий спектр предполагаемого лечебного воздействия, число подростков, страдающих болезненными менструациями, не уменьшается. Приводимая в публикациях частота дисменореи варьирует от 43 до 90% [2].

По современной классификации выделяют первичную (функциональную) и вторичную дисменорею. Первичная дисменорея возникает с менархе или через 1,5-2 года после установления овуляторных циклов. При данном виде дисменореи отсутствует органическая патология со стороны половых органов. Вторичная дисменорея, как правило, может быть вызвана различными заболеваниями и состояниями органов малого таза (наружный и внутренний генитальный эндометриоз, воспалительные заболевания придатков и матки, пороки развития матки и влагалища, спаечный процесс в малом тазу и др.) [3].

Степень тяжести дисменореи определяют по критериям, разработанным в 1996 году Э. Делигеорглу, Д.И. Арвантинсом [1,2]. В патогенезе дисменореи основная роль отводится усиленному образованию или замедленной деградации простагландинов и тромбоксанов, которые вызывают спастические сокращения матки с нарушением маточного кровотока, ишемией и формированием стойкой боли. В результате влияния повышенной концентрации простагландинов в крови и накопления солей калия и кальция в

тканях может возникать ишемия и в других органах и тканях, что приводит к появлению таких симптомов, как головная боль, рвота, диарея, потливость, тахикардия и др. [4].

Теория патогенетического формирования первичной дисменореи под влиянием простагландинов в настоящее время является общепризнанной. Именно на этом патогенезе основано базисное использование для лечения первичной дисменореи нестероидных противовоспалительных препаратов, механизм действия которых состоит в способности ингибировать фермент – циклооксигеназу, участвующий в синтезе простагландинов из арахидоновой кислоты [5,6]. Применение препаратов антипростагландинового действия приводит к уменьшению болевого синдрома почти у 80% женщин с дисменореей [5,6,8,9].

В настоящее время обсуждают также гормональную теорию возникновения дисменореи, согласно которой дисменорея объясняется чрезмерным действием эстрогенов при недостаточном количестве прогестерона [2]. В связи с этим применение гестагенов и комбинированных гормональных контрацептивов для лечения первичной дисменореи является патогенетически обоснованным.

Существенную роль в этиопатогенезе дисменореи играют психические факторы, ассоциирующие с восприимчивостью к боли [6]. Интенсивность болевого ощущения зависит от ряда факторов: типа вегетативной нервной деятельности, психологического настроения, эмоционального фона, обстановки.

Сложность лечения дисменореи у девочек ювенильного возраста связана с большим количеством обуславливающих ее факторов. Сочетание гормональных, нейровегетативных, обменных, психических и эмоциональных отклонений процесса менструального отторжения эндометрия требует поиска комплексного и более дифференцированного подхода к лечению этого заболевания [7,10].

Целью исследования явилась оценка эффективности комплексной терапии первич-

ной дисменореи у девушек-подростков в зависимости от тяжести заболевания и вегетативного статуса.

Материал и методы

Обследовано 106 девушек в возрасте от 15 до 18 лет, состоящих под наблюдением у подросткового гинеколога в женской консультации ГБУЗ РБ «Клинический родильный дом № 4» г. Уфы. Средний возраст девушек с дисменореей составил $16,5 \pm 0,4$ года.

Всем пациенткам проведено комплексное обследование, которое включало в себя:

- анализ клинико-анамнестических особенностей заболевания, что позволило уточнить время возникновения, продолжительность болей, связь их возникновения с менструальным циклом;

- диагностическую пробу с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) в дни болезненной менструации [2];

- изучение вегетативного статуса и психоэмоциональных особенностей пациентки (симпатический, парасимпатический, смешанный) проводилось посредством заполнения карт симптомов [11];

- гинекологическое исследование с забором материала для бактериологического исследования;

- гормональное исследование (определение эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови во II фазу менструального цикла) проводилось методом количественного ИФА на иммунохимическом анализаторе UniCel DxI 800;

- ультразвуковое исследование органов малого таза с целью исключения органической патологии репродуктивных органов.

При необходимости проводилась консультация терапевта, эндокринолога, психолога, специалиста по лечебной физкультуре.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 по общепринятой методике. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основными жалобами у всех обследованных были боли внизу живота, возникающие в первый день менструации. Интенсивность боли констатировали как слабые у 15 (14,2%) девушек, как переносимые – у 84 (79,2%), как сильно раздражающие – у 7 (6,6%). Продолжительность болей в течение 1-х суток отмечали все пациентки, боли сохранялись в течение 2-3-х суток у 47 (44,3%) девушек, до окончания менструации боли сохранялись у 13 (12,3%) пациенток. Большинство обследованных девушек (53%) жалова-

лись на головную боль, быструю утомляемость, тошноту, диарею.

Менархе у обследованных девушек отмечено в возрасте 11-14 лет. Менструальный цикл установившийся, регулярный был у 84 (79,2%) девушек, у 22 (20,8%) – нерегулярный. Продолжительность менструального цикла 27-28 дней у 83 (78,3%) девушки, у 9-и девушек (8,3%) длительность менструального цикла составила 21-23 дня. Менструальный цикл 35 и более дней был у 14 (13,2%) девушек. Менструации у 82 (77,4%) обследованных девушек отмечались как умеренные, как скудные – у 6 (5,6%) и как обильные – у 18 (17,0%) обследованных девушек.

Из числа обследованных 19 (17,9%) девушек были сексуально активными. У 5 (4,7%) девушек имелись беременности, закончившиеся медицинским абортом без осложнений. Контрацепцией пользовались 7% обследованных девушек, живущих половой жизнью. Предпочтение отдавалось презервативам и прерванному половому акту.

У 50 (47,1%) пациенток отмечались в анамнезе частые простудные заболевания. Выявлена сопутствующая хроническая патология различной степени выраженности и давности патологического процесса со стороны желудочно-кишечного тракта: гастродуодениты – у 41 (38,7%) пациентки, холецисто-панкреатиты – у 15 (14,2%), колиты – у 35 (33,0%) обследованных. По поводу острого аппендицита прооперированы 3 (2,8%) девушки.

Из перенесенных гинекологических заболеваний отмечены бактериальный вагиноз – у 23 (21,7%), кандидозный вульвовагинит – у 20 (18,9%) обследованных.

По результатам изучения вегетативного статуса и психо-эмоциональных особенностей у преобладающего большинства обнаружен у 63 (59,4%) пациенток смешанный тип реагирования вегетативной нервной системы (ВНС) на болезненное отторжение эндометрия. Однако в симптомокомплексе дисменореи у них преобладали парасимпатические проявления раздражения ВНС. У 22 (20,7%) обследованных преобладал симпатический тонус ВНС на фоне недостаточности лютеиновой фазы, у 21 (19,8%) пациентки – парасимпатический.

Базисная терапия при первичной дисменорее назначалась в зависимости от тяжести заболевания. При назначении лечения учитывались основные звенья патогенеза и преобладающие симптомы. Медикаментозное лечение являлось неотъемлемой частью оздоровления.

При легкой форме дисменореи, преобладании смешанного и парасимпатического вари-

антов вегетативной нервной системы на фоне отсутствия отклонений гормонального статуса был назначен препарат нимесулид (Найз) – селективный конкурентный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), который тормозит синтез простагландинов в очаге воспаления. Выбор обусловлен его выраженным анальгетическим эффектом при меньших побочных явлениях, возникающих при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов: угнетающее влияние на ЦОГ-1 менее выражено (реже вызывает побочные эффекты, связанные с угнетением синтеза простагландинов в здоровых тканях: тошноту, диарею, чувство жжения в области эпигастрия, сухость в ротовой полости, снижение аппетита).

Препарат назначали в суточной дозе 200 мг (по 1 табл. 2 раза в день) с первого дня менструации. При применении нимесулида обезболивающий эффект наблюдался уже в первые часы от начала болевого синдрома и сохранялся на протяжении всех дней менструации у всех больных. Это позволило подтвердить гиперпростагландинемическое происхождение дисменореи у обследованных девушек.

При первичной дисменорее средней степени тяжести с проявлениями предменструального синдрома (ПМС) нимесулид назначался по 100 мг 2-3 раза в день за 1-3 дня до начала менструации. При тяжелых проявлениях первичной дисменореи препарат назначался по 100 мг 3 раза в сутки на протяжении всех болезненных менструаций.

При дисменорее средней степени тяжести и преобладании симпатического тонуса вегетативной нервной системы на фоне недостаточности лютеиновой фазы в качестве патогенетической терапии в качестве основной терапии всем пациенткам назначали гестагены: дидрогестерон внутрь 10 мг 2 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение 6 – 9 мес. По данным наших исследований при приеме препарата в суточной дозе 20 мг дисменорея купировалась в более чем 90% наблюдений. При определении уровня гормонов в сыворотке крови через 6 месяцев после применения дидрогестерона овуляторные менструальные циклы были зафиксированы у 19 (86,4%) из 22 пациенток.

При тяжелой дисменорее с избыточным уровнем эстрадиола и парасимпатической направленности тонуса вегетативной нервной системы назначались комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в течение 6 мес. При выборе комбинированных оральных контрацептивов (КОК) предпочтение отдавали препаратам, содержащим дезогестрел и

гестоден: этинилэстрадиол/гестоден внутрь 20 мкг/75 мкг 1 р/сут. с 1-го по 21-й день менструального цикла (логест, линдинет 20) или этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 р/сут. с 1-го по 21-й день менструального цикла (мерсилон, новинет), перерыв 7 дней.

При наличии дисменореи с проявлениями предменструального синдрома назначались оральные контрацептивы, содержащие дроспиренон (Модэлла Тренд, Джес): этинилэстрадиол/дроспиренон внутрь 20 мкг/3 мг 1 р/сут. с 1-го по 28-й день менструального цикла (24+4).

На фоне проведенной терапии уже к 4 месяцу у 19 (90,1%) из 21 пациентки исчезли боли, связанные с менструациями. Проведенные через 6 месяцев контрольные исследования показали нормализацию соотношения эстрадиола и прогестерона.

Для профилактики развития вегетативных и трофических расстройств в комплексе назначались антиоксиданты (витамин Е внутрь 200-400 мкг в сутки, непрерывно, длительно); средства, содержащие соли магния: магния лактам/пиридоксина гидрохлорид (Магне-В6) внутрь по 1 табл. 3 раза в день, в течение 4 мес., 2 раза в год).

Немедикаментозное лечение сводилось к рекомендациям по соблюдению режима дня, регуляции пищевого режима с увеличением потребления в предменструальные дни легко усвояемых и богатых витаминами продуктов, исключению продуктов на основе молока и кофе; занятиям лечебно-оздоровительной гимнастикой, применению акупунктуры, иглорефлексотерапии, магнитотерапии, диадинамотерапии, амплипульстерапии, психотерапии.

После проведенного комплексного лечения первичной дисменореи существенно уменьшилось количество жалоб, обусловленных вегетативным типом реагирования на боль: жалобы на головную боль снизились в 3 раза; на тошноту, рвоту – в 2,5 раза; слабость – в 1,4 раза; усиленное потоотделение – в 3 раза; повышенную зябкость – в 1,7 раза; онемение и парестезии конечностей – в 1,2 раза. В то же время ни у одной из девушек не было выявлено побочных реакций и осложнений со стороны органов пищеварения.

В первый год динамическое наблюдение проводилось 1 раз в 3 месяца. В дальнейшем при благоприятном течении заболевания – 1 раз в 6 месяцев до совершеннолетия (18 лет), после чего девушек передавали под наблюдение врачей, оказывающих акушерско-гинекологическую помощь взрослым женщинам.

Заключение

Девушки-подростки с дисменореей представляют группу повышенного риска по нарушению менструальной функции и формированию патологии репродуктивной системы.

Препарат нимесулид явился эффективным средством в лечении дисменореи у девушек-подростков с преобладанием смешанного и парасимпатического типа вегетативной нервной системы на фоне отсутствия отклонений гормонального статуса. За счет анальгезирующего, противовоспалительного действия препарата отмечалось купирование болевого синдрома у всех девочек этой группы при минимальном количестве побочных эффектов (3,3%).

Препарат дидрогестерон назначался при дисменорее средней степени тяжести и преобладании симпатического тонуса вегетативной нервной системы на фоне недостаточности лютеиновой фазы. Применение дидроге-

стерона сопровождалось стойким терапевтическим эффектом с купированием болевого синдрома у 93,3% девушек к 6-му месяцу терапии и восстановлением овуляторных менструальных циклов у большинства (87,0%) пациенток.

Назначение КОК способствовало нормализации менструальной функции и гормонального статуса у большинства пациенток (90,0%).

Таким образом, своевременно проведенные комплексные мероприятия при первичной дисменорее в зависимости от тяжести заболевания и с учетом вегетативного статуса и психоэмоциональных особенностей пациентки с использованием НПВС, гестагенов, низкодозированных контрацептивов, медикаментозных и немедикаментозных методов терапии способствуют значительному улучшению самочувствия девушек-подростков и профилактике нарушений репродуктивной системы.

Сведения об авторах статьи:

Насырова Светлана Фаниловна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ufa863@mail.ru.

Бадретдинова Фларида Фуатовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Зиганшин Айдар Миндиярович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Кулаковский Евгений Васильевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насырова, С.Ф. Комплексное лечение дисменореи у девушек – подростков / С.Ф. Насырова, Ф.Ф. Бадретдинова, Ф.Л. Хайруллина // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2014. – № 2. – С. 34-38.
2. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. – С. – 432-441.
3. Ожогина, Е.В. Первичная дисменорея в практике врача акушера-гинеколога / Е.В. Ожогина, В.Г. Мозес // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – № 1. – С. 4-10.
4. Кротин, П.Н. Возможности лечения дисменореи / П.Н. Кротин, О.В. Кириленко // Гинекология. – 2015. – №6. – С. 37-40.
5. Дубровина, Н.В. Проблема первичной дисменореи: возможности терапии НПВП / Н.В. Дубровина, М.А. Твердикова // Российский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 1. – С. 63-65.
6. Michala, L. Adolescent gynaecology / L. Michala, S. Creighton // Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine. – 2011. – Vol. 21, № 5. – P. 123-128.
7. Манухин, И.Б. Нестероидные противовоспалительные средства в лечении первичной и вторичной дисменореи / И.Б. Манухин, Т.П. Крапошин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9. № 6. – С. 78-81.
8. Сасунова, Р.А. Современный взгляд на терапию первичной дисменореи / Р.А. Сасунова, Е.А. Межевитинова // Гинекология. – 2009. – № 1. – С. 60-62.
9. Современный подход к комплексной терапии первичной аменореи / Н.Т. Ушакова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 137-138.
10. Гайнова И. Г., Уварова Е. В., Ткаченко Н. М., Кудрякова Т. А. Дифференцированный подход к лечению дисменореи с нейровегетативными проявлениями у девушек // Гинекология. 2001. – №4. – С. 130-132.

УДК 616.216-002

© Коллектив авторов, 2017

Р.М. Пестова^{1,2}, Е.Е. Савельева¹, Р.А. Шарипов², Р.Х. Кудакеева² МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНОСИТОМ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

Хронический риносинусит (ХРС) является одним из самых распространенных заболеваний человека. Бактериальный спектр чаще представлен микробными ассоциациями неспорообразующих анаэробных и аэробных бактерий и грибов. Возможно, при уничтожении одних бактерий лечение может привести к бесконтрольному росту других, более опасных микроорганизмов. Невозможно предугадать результат их взаимоотношений и их воздействие на здоровье человека при

введении антибактериальных препаратов. Поэтому необходимо ориентироваться на локальную чувствительность микроорганизмов к химическим препаратам. Был проведен анализ бактериологических исследований мазков из полости носа пациентов ЛОР-отделения РКБ им. Г.Г. Куватова за 2016 год (n=478). Изучены особенности микробного пейзажа у пациентов с хроническими риносинуситами, определены чувствительность и резистентность к наиболее часто используемым антибактериальным и антимикотическим препаратам. Проведенное нами исследование показало, что при бактериологическом исследовании наиболее часто при ХРС в полости носа встречалась грамположительная флора, которая была высоко чувствительна к цефтриаксону, эртапенему и рифампицину и резистентна к защищенным пенициллинам. В 4% случаев присутствовали грибы, резистентность к антимикотическим препаратам которых выросла по сравнению с 2014 годом.

Ключевые слова: антибиотик, риносинусит, грибы, чувствительность, резистентность.

R.M. Pestova, E.E. Savel'eva, R.A. Sharipov, R.Kh. Kudakaeva

MICROBIAL ASSOCIATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS

Chronic rhinosinusitis (CRC) is one of the most common human diseases. The bacterial spectrum is more often represented by microbial associations of non-spore-forming anaerobic, aerobic bacteria and fungi. Perhaps, destroying some bacteria, treatment can lead to uncontrolled growth of other more dangerous microorganisms. It is difficult to foresee the result of their interaction and effects on human's health when antibacterial drugs are introduced. Therefore, it is necessary to focus on the local sensitivity of microorganisms to chemical agents. We analyzed bacteriological studies of nasal cavity smears of patients with chronic rhinosinusitis (n = 478) from ENT Department of the Republican Clinical Hospital n.a.G.G. Kuvatov. The features of microbial landscape in patients with CRC were studied, sensitivity and resistance to the most commonly used antibiotics and antifungal agents was determined. Our study showed that in bacteriological studies the gram-positive flora was most often seen from the nasal cavity of CRC, which was highly sensitive to ceftriaxone, ertapenem and rifampicin, and is resistant to protected penicillins. In 4% of cases there were fungi resistant to antimycotic drugs, which increased compared with 2014.

Key words: antibiotic, rhinosinusitis, fungi, sensitivity, resistance.

Хронический риносинусит (ХРС) – это инфекционный воспалительный процесс длительностью более 12 недель, локализующийся в слизистой оболочке носа и околоносовых пазухах (ОНП), и сопровождающийся двумя и более симптомами, одними из которых являются затруднение носового дыхания или выделение из носа, а также головная боль и снижение обоняния [7]. Несмотря на имеющиеся современные данные об этиологии, патогенезе, диагностике и различные методы лечения хронических риносинуситов, данное заболевание является одним из самых распространенных заболеваний человека. Так, по данным ЛОР-отделения Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (РКБ им. Г.Г. Куватова) г. Уфы из 1608 пролеченных пациентов в 2016 году основную группу составили больные с патологией носа и околоносовых пазух – 932 пациента, что составило 58% случаев, из них 30% составили больные ХРС (n=478).

При ХРС бактериальный спектр чаще представлен микробными ассоциациями неспорообразующих анаэробных и аэробных бактерий и грибов. Не исключена особая роль внутриклеточных возбудителей, таких как микоплазмы и хламидии [1].

Учитывая теорию единой модели дыхательных путей, когда вся дыхательная система рассматривается с точки зрения функционального единства и объединяется сходством эпителиальной морфологии, что является причиной распространения инфекции из верхних дыхательных путей в нижние [10], следует разумно подходить к выбору антибактериальных препаратов. Таким образом, беря во внимание данные мировой литературы [8], для сохране-

ния здорового бактериального микробиома необходимо ориентироваться на регионарный и локальный уровни резистентности к антимикробным препаратам и, возможно, больше прибегать к препаратам местного назначения.

Цель исследования – повышение эффективности лечения пациентов с хроническим риносинуситом в Республике Башкортостан путем изучения микробного пейзажа и его чувствительности к антибактериальным и антимикотическим препаратам.

Материал и методы

Был проведен анализ бактериологических исследований мазков из полости носа пациентов, находившихся на лечении в ЛОР-отделении РКБ им. Г.Г. Куватова в течение 2016 года (n=478). В качестве питательной среды для выращивания бактерий использовались кровяной и желточно-солевой агары (ЖСА), для грибов – среда Сабуро.

Определение чувствительности микроорганизмов проводилось диско-диффузионным методом в клиничко-бактериологическом центре РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфы. Для определения чувствительности бактерий и грибов использовались агар Мюллера – Хилтона, кровяной и шоколадный агар. Определялся как количественный, так и качественный состав высеиваемой флоры. Микробиологические исследования проводились согласно приказу Министерства здравоохранения СССР от 22 апреля 1985 года № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном

компьютере с программным обеспечением Statistica for Windows 8,0 и табличным процессором Excel. В работе использованы методы описательной и непараметрической статистики, критерий согласия Пирсона (χ^2).

Результаты и обсуждение

Согласно данным взрослого ЛОР-отделения РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфы заболевания носа и околоносовых пазух составили 58% (n=932) случаев всей ЛОР-патологии. Из

них 478 (51,3%) случаев составила хроническая патология носа и околоносовых пазух (ОНП). Хронический пансинусит встречался в 19% случаев (n=89), хронический верхнечелюстной синусит – в 22% (n=105), другие хронические заболевания носа и пазух, такие как этмоидит, сфеноидит, – в 6% (n=31). Основную массу больных составили пациенты с полипозным риносинуситом – 53% (n=253) (рис. 1).

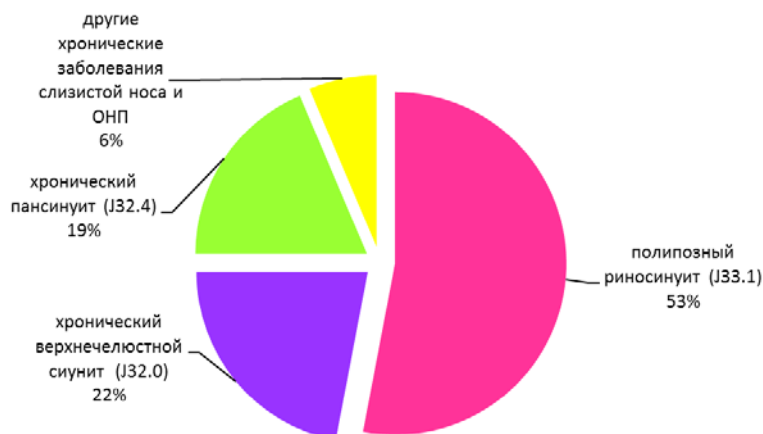


Рис. 1. Структура хронических заболеваний слизистой носа и околоносовых пазух в группе исследования, % (n=478)

При проведении микробиологического исследования в 84% случаев (n=402) высевалась условно-патогенная флора со степенью обсемененности $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Видовой состав микрофлоры был представлен следующими микроорганизмами: *Staphylococcus aureus* (24%); другими бактериями рода *Staphylococcus* (*Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus felis*) (24%), представителями семейства *Enterobacteriaceae* (*Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus* (Koseri), *Serratia liquefaciens*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aer-*

ogenes, *Proteus vulgaris*) (19%), *Klebsiella oxytoca* (5%), *Pseudomonas aeruginosa* (8%), бактериями рода *Streptococcus* (*Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus milleri*) (6%), *Enterococcus faecalis* (5%), прочими бактериями (*Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium pseudodiphthericum*, *Neisseria sicca*, *Branchamella catarrhalis*) (4%), неферментирующими бактериями (*Acinebacter*) (1%), дрожжеподобными и плесневыми грибами рода *Candida* и *Aspergillus* (*Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Aspergillus niger*) (4%) (рис. 2).

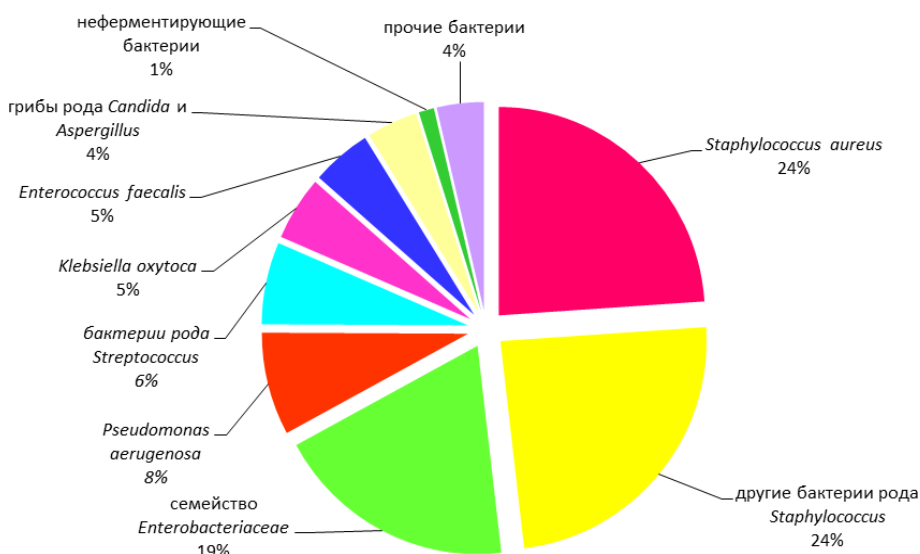


Рис. 2. Микробиом носа при хронических заболеваниях слизистой носа и околоносовых пазух, % (n=402)

Основными возбудителями грибковых риносинуситов были дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C. albicans* (53%), *C. krusei* (33%), *C. glabrata* (7%)) и плесневые грибы *Aspergillus niger* (7%) (рис. 3).

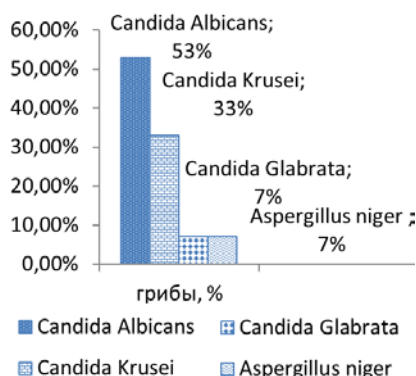


Рис. 3. Грибковый микробиом носа при хронических заболеваниях слизистой носа и околоносовых пазух, %

Таким образом, по результатам исследования у половины пациентов с хроническим воспалением слизистой носа и пазух флора была представлена грамположительными кокками: бактериями рода *Staphylococcus* (48%), среди которых превалирует золотистый стафилококк (рис.2), что коррелирует с данными мировой литературы [1,8,9]. Так, по данным Leah M. Feazel с соавт. установлена общая черта микробного пейзажа, характерная для хронического воспаления слизистой носа и пазух, – частое присутствие анаэробов и золотистого стафилококка у пациентов с ХРС [9]. По мнению Г.З. Пискунова *Staphylococcus aureus* является причиной развития полипозного риносинусита [2].

На втором месте по частоте встречаемости в нашем исследовании были представители семейства *Enterobacteriaceae* (24%): *Citrobacter freundii* и *diversus* (Koseri); *Serratia liquefaciens* и *marcescens*; *Enterobacter cloacae* и *aerogenes*; *Klebsiella oxytoca*; *Proteus vulgaris* (рис. 2).

По результатам нашего исследования *Pseudomonas aeruginosa* встречалась в 8% случаев (рис. 2). Особенности данной грамотрицательной бактерии являются поражение слизистой респираторного тракта, распространение из верхних дыхательных путей в нижние и колонизация легких при хроническом воспалении [10].

По данным литературы ХРС, так же как и у практически здоровых лиц, может характеризоваться наличием в полости носа и ОНП элементов грибов [3,11,12]. Например, по данным И.Д. Шляги (2013 г.) основными возбудителями микозов околоносовых пазух у пациентов Гомельского региона Беларуси в 2006-2012 гг. были плесневые грибы:

Aspergillus spp. (52%), *Penicillium* spp. (17%), *Mucor* (15%), *Alternaria* (1%); реже встречались дрожжеподобные грибы: *C. albicans* (9%) и *C. non-albicans* (*krusei*) (6%) [4]. В нашем исследовании у пациентов с ХРС были выделены грибы родов *Candida* (*Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*) и *Aspergillus* (*Aspergillus niger*), что составило 4% в структуре выделенных культур из полости носа больных исследуемой группы (рис. 2, 3). С нашей точки зрения небольшой процент выделения грибов в нашей группе исследования по сравнению с данными литературы можно объяснить отсутствием условий для длительного культивирования грибов (более 30 дней) в условиях медицинского учреждения.

Важным для практического здравоохранения является определение чувствительности к антибиотикам и антимикотикам.

Согласно стандарту специализированной медицинской помощи при хроническом синусите [5] препаратами с наибольшим показателем частоты предоставления (0,4) являются защищенные пенициллины, тогда как в нашем отделении к ним наблюдается 100% устойчивость грамположительных культур. Согласно полученным нами результатам у грамположительной флоры, встречаемой в 54% случаев, высокая чувствительность ($\geq 91\%$) выявлена к эртапенему и рифампицину.

Согласно стандарту следующими препаратами выбора являются цефалоспорины 3-го поколения, такие как: цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтриаксон. Результаты нами проведенного исследования показали, что грамположительные кокки были высокочувствительны лишь к цефтриаксону, тогда как к цефотаксиму наблюдалась высокая резистентность ($>20\%$) как грамположительной, так и грамотрицательной флоры.

Фторхинолоны показали высокую эффективность по отношению к *Pseudomonas aeruginosa* (чувствительность 100%) и имели средний уровень резистентности (10-20%) у высеваемой микрофлоры по результатам 2016 года. В то же время грамотрицательная синегнойная палочка была чувствительна на 100% к защищенному пенициллину, левофлоксацину, офлоксацину и цефиксиму.

В сравнении с данными Б.А. Ахмадыкина и Н.А. Арёфьевой, которые также проводили изучение антибиотикорезистентности бактериологического пейзажа ЛОР-отделения РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфы в 2014 году [6], нами была отмечена тенденция роста резистентности грамположительных бактерий к левофлоксацину, однако достоверных отли-

чий от 2014 года не выявлено ($\chi^2=2,335$). В 2016 году данный антибиотик стал препаратом, перешедшим в категорию антибиотика, назначаемого с осторожностью (резистентность 10-20%). Обращает на себя внимание тот факт, что резистентность цефазолина по сравнению с 2014 годом увеличилась до 20% в 2016 году, однако достоверных отличий также не обнаружено ($\chi^2=2,289$).

В нашем исследовании грибы оказались высокорезистентными к используемым антимикотикам – их резистентность составила более 20% (см. таблицу).

При сравнении данных, полученных нами, с данными Н.А. Арефьевой и соавт. [6]

в ЛОР-отделении РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфы установлен достоверный рост уровня резистентности к антимикотическим препаратам: амфотерицину В ($p<0,01$; $\chi^2=10,942$) и нистатину ($p<0,01$; $\chi^2=13,193$) (рис. 4).

Таблица
Резистентность грибов, выделенных из полости носа
больных исследуемой группы

Препарат	Чувствительность, %	Резистентность, %
Амфотерицин В	31	69
Кетоконазол	15	85
Итраконазол	0	100
Клотримазол	31	69
Нистатин	22	78
Флуконазол	23	77
Вариконазол	0	100

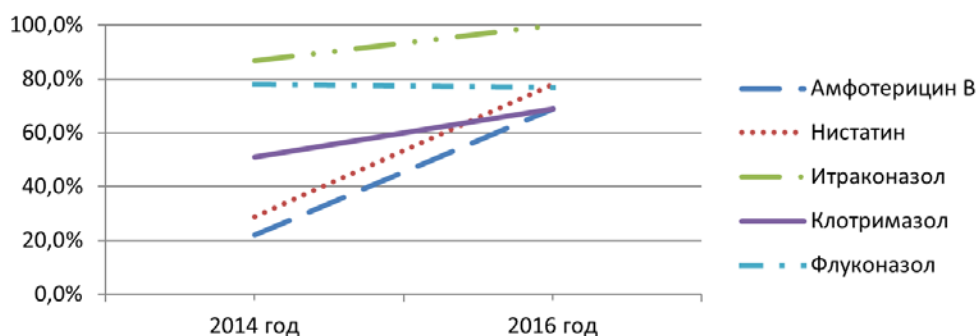


Рис. 4. Рост резистентности грибов к антимикотическим препаратам в ЛОР-отделении РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфы за 2014-2016 гг., %

Необходимо отметить и то, что мы выявили высокую резистентность (77%) грибов к флуконазолу, применение которого рекомендовано стандартом медицинской помощи [5].

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что в структуре хронических заболеваний слизистой носа и околоносовых пазух лидирует полипозный риносинусит (53%); наиболее часто при ХРС в мазках из полости носа встречается грамположительная флора, которая высоко чувствительна (резистентность <9%) к цефтриаксону, норфлоксацину, эртапенему и рифампицину и обладает 100% резистентностью к защищенным пенициллинам. В 4% случаев в микробиологическом пейзаже присутствуют грибы, резистентность которых к используемым антимикотикам достоверно растет по сравнению с 2014 годом. Полученные результаты необходимо принимать во внимание при назначении пациентам медикаментозной терапии.

С нашей точки зрения региональные особенности микробиологического пейзажа и резистентность к используемым препаратам

должны учитываться при назначении лечения согласно федеральным стандартам и клиническим рекомендациям.

Выводы

1. По данным взрослого ЛОР-отделения РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфы за 2016 год микробиологический пейзаж при хроническом риносинусите имеет региональные особенности.

2. При бактериологическом исследовании у пациентов с хроническим риносинуситом преобладают грамположительные бактерии (54%), половину которых составляет золотистый стафилококк (24%).

3. Грамположительная флора чувствительна к антибиотикам: цефтриаксону, эртапенему. Эффективными антибиотиками для грамотрицательной синегнойной палочки являются защищенные пенициллины, левофлоксацин, офлоксацин и цефиксим. Грибы высоко резистентны к используемым антимикотическим препаратам: амфотерицину, кетоконазолу, итраконазолу, клотримазолу, нистатину, флуконазолу, вариконазолу.

Сведения об авторах статьи:

Пестова Римма Маратовна – ассистент кафедры оториноларингологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач оториноларинголог отделения оториноларингологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: aisha_prm@mail.ru.2

Савельева Елена Евгеньевна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой оториноларингологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: surdolog@yandex.ru.

Шарипов Рашид Абдуллович – к.м.н., зав. отделением оториноларингологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. Тел./факс: 8(347)272-82-632

Кудакеева Рима Хисматулловна – врач высшей квалификационной категории, зав. клинико-бактериологическим центром ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. Тел./факс: 8(347)228-93-53.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопатин, А.С. Острый и хронический риносинусит: этиология, патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения: учебное пособие / А.С. Лопатин, В.П. Гамов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 72 с.
2. Пискунов, Г.З. Полипозный риносинусит / Г.З. Пискунов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 96 с.
3. Морозова, О.В. Диагностика и лечение различных форм грибкового синусита: автореферат дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2012. – 42 с.
4. Шляга, И.Д. Диагностика и лечение грибковых синуситов в современных условиях / И.Д. Шляга // Медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 127-130.
5. Оториноларингология. Стандарты медицинской помощи / А.С. Дементьев [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 320 с.
6. Ахмадыкин, Б.А. Антибиотикорезистентность бактериологического пейзажа по данным ЛОР-отделения Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова [Электронный ресурс] / Б.А. Ахмадыкин, Н.А. Арсеева // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2 (Приложение). – С. 718-724. URL: <https://vestnikbgmu.nethouse.ru/static/000/000/056/701/doc/a5/2c/17dd86b14bf92a849af99b1f6ec35f1eabad.pdf> (дата обращения: 28.06.2017)
7. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 / W.J. Fokkens [et al.] // Rhinology Supplement. – 2012 Mar (23). – P. 1-298.
8. The sinonasal bacterial microbiome in health and disease [Электронный ресурс] / Vijay R. Ramakrishnan [et al.] // URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4751043/> (дата обращения: 28.06.2017).
9. Microbiome Complexity and *Staphylococcus aureus* in Chronic Rhinosinusitis [Электронный ресурс] / Leah M. Feazel [et al.] // The Laryngoscope. – 2012. – Vol. 122, Issue 2. – P. 467-472.
10. Conditions Associated with the Cystic Fibrosis Defect Promote Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection [Электронный ресурс] / Benjamin J. Staudinger [et al.] // URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4225830/> (дата обращения: 28.06.2017).
11. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis / J.U. Ponikau [et al.] // Mayo Clin Proc. – 1999. – Vol. 74(9). – P. 877-884.
12. Contribution of molecular tools for the diagnosis and epidemiology of fungal chronic rhinosinusitis / P. Comacle [et al.] // Вестник оториноларингологии. – 2016. – № 5. – С. 98-99.

УДК 616.12-07

© Коллектив авторов, 2017

И.А. Мустафина¹, В.Н. Павлов¹, Н.Ш. Загидуллин¹, Н.Н. Сухарева¹, Н. Jia², В. Yu² ПОСЛЕДСТВИЯ УСТАНОВКИ СТЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОТАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Харбинский медицинский университет, г. Харбин

Целью исследования явился анализ последствий имплантации стентов с лекарственным покрытием у пациентов в группе с хронической тотальной окклюзией (ХТО) коронарных артерий и в группе без ХТО с использованием метода оптической когерентной томографии (ОКТ).

В исследование были включены 64 пациента с 68 бляшками, нуждающиеся в коронарной реваскуляризации. Все пациенты прошли процедуру ОКТ-визуализации сразу после стентирования и через 6 месяцев. Обследование проводилось на аппарате ОКТ в частотной области (C7-XR OCT Intravascular Imaging System, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota). Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – пациенты с ХТО; 2-я – пациенты с липидными бляшками без ХТО; 3-я – пациенты с нелипидными бляшками без ХТО. Липидными бляшками считались при наличии липидного компонента в двух и более квадрантах, нелипидными – фиброзные, фиброзно-кальцинированные и липидные бляшки с липидным компонентом менее чем в двух квадрантах.

Малаппозиция, протрузия ткани и тромб внутри стента встречались чаще в группе пациентов с ХТО и в группе больных с липидными бляшками без ХТО. Через 6 месяцев наблюдения малаппозиция и непокрытые стратами стенты чаще наблюдались в группе пациентов с ХТО. Частота тромбоза стента была статистически не значимо выше в группе пациентов с ХТО, количество сердечно-сосудистых событий за 6 месяцев наблюдения не различалось между группами.

Таким образом, у пациентов с ХТО наблюдался более неблагоприятный сосудистый ответ на имплантацию стента как сразу, так и через 6 месяцев после установки стентов с лекарственным покрытием, что свидетельствует о связи между морфологией бляшки и процессом эндотелизации стента.

Ключевые слова: хроническая тотальная окклюзия, оптическая когерентная томография, стенты.

I.A. Mustafina, V.N. Pavlov, N.Sh. Zagidullin, N.N. Sukhareva, H. Jia, B. Yu THE CONSEQUENCES OF THE SETTING OF DRUG-ELUTING STENTS FOR CHRONIC TOTAL OCCLUSION OF CORONARY ARTERIES: STUDY BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

The objectives of the study were to analyze the frequency of malapposition and stent coverage in patients with chronic total occlusion (CTO) lesions and non-CTO lesions after drug-eluting stent (DES) implantation by optical coherence tomography (OCT). In total 64 patients with 68 lesions targeted for coronary revascularization were enrolled in the study. All of the patients underwent OCT imaging immediate after stenting and 6 months after it. Examination was conducted using OCT device in frequency field (C7-XR OCT Intravascular Imaging System, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota). Patients were divided into 3 groups: first group – patients with CTO, second group – lipid rich plaques without CTO, third group – non-lipid rich plaques without CTO. LRP was de-

fined as the plaque with lipid content in 2 quadrants. Non-LRP consisted of fibrous, fibrocalcific plaque, and lipid plaque with less than 2 quadrants lipid content.

Malapposition, tissue protrusion, and intrastent thrombus were more frequent in the CTO and LRP groups. At 6-month follow-up, malapposition and cross sections with uncovered struts were most frequently observed in the CTO group. Although the incidence of stent thrombosis was non-significantly higher in the CTO group than the other two groups, no events were observed in patients with CTO.

Thus, patients with CTO lesions showed unfavorable responses to DES in the acute phase as well as at the 6-month follow-up, indicating the link between the lesion morphology and artery healing process.

Key words: chronic total occlusion, optical coherence tomography, stents.

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) при хронической тотальной окклюзии (ХТО) все еще остается областью в интервенционной кардиологии, требующей улучшений из-за высокой частоты поздних малаппозиций стента. Признано, что липидные бляшки чаще обнаруживаются при остром коронарном синдроме (ОКС), чем при стабильной стенокардии напряжения [1]. Исследования с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) показали, что неполное покрытие стента неинтимой и малаппозиция после установки стентов с лекарственным покрытием (СЛК) чаще обнаруживаются при ОКС, чем при стенокардии напряжения. Эти данные подтверждают, что изначальные характеристики поражения сосуда могут влиять на сосудистый ответ после стентирования, а именно на покрытие неинтимой и малаппозицию стента [1]. Однако на данный момент осложнения после стентирования сосудов с ХТО и без ХТО не были исследованы с помощью оптической когерентной томографии и методом светооптической визуализации сосудистой ткани *in vivo* со сверхвысокой разрешающей способностью 10-20 мкм.

Целью исследования явился анализ последствий имплантации стентов с лекарственным покрытием у пациентов в группе с хронической тотальной окклюзией (ХТО) коронарных артерий и в группе без ХТО с использованием метода оптической когерентной томографии (ОКТ).

Материал и метод

Исследование проводилось в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения Клиники БГМУ и на базе Харбинского медицинского университета. Критериями включения являлись: стабильная стенокардия напряжения или нестабильная стенокардия, нуждающиеся в коронарной реваскуляризации; выраженный коронарный стеноз (>80% по данным коронароангиографии); диаметр сосуда от 2,5 до 4,0 мм.

Критериями исключения являлись: инфаркт миокарда менее чем за 28 дней до ЧКВ; стеноз шунта после аорто-коронарного шунтирования; наличие противопоказаний к двойной антиагрегантной терапии; уровень креатинина более 2 мг/дл; выраженные поражения печени; выявленная аллергия на компоненты стента;

высокая извитость сосудов; массивный тромбоз или кальцификация сосуда.

Все пациенты были стентированы сиролimus-элюирующими стентами. Согласно результатам коронароангиографии пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – пациенты с ХТО; 2-я – пациенты с липидными бляшками без ХТО; 3-я – пациенты с нелипидными бляшками без ХТО. ХТО была определена как состояние сосуда с 0 баллов по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) в течение не менее 3 месяцев. Морфология бляшек без ХТО была определена с помощью ОКТ перед ЧКВ. Согласно установленным критериям бляшки без ХТО были классифицированы на липидные (с преимущественно липидным компонентом) и нелипидные бляшки, включающие преимущественно фиброзные и фиброзно-кальцинированные бляшки [1-3].

Перед ЧКВ пациенты получали аспирин 100мг, клопидогрел 75мг в течение 3 дней. Если до этого пациенты не получали антиагрегантную терапию, то назначались нагрузочные дозы аспирина 300мг и клопидогрела 300 мг за 2 часа перед ЧКВ с последующей двойной антиагрегантной терапией в течение года.

Средний диаметр сосуда (СДС) и диаметр неповрежденного сосуда (ДНС) были измерены с помощью компьютеризированной системы сердечно-сосудистого ангиографического анализа (CASS system, Pie Medical Instruments, Maastricht, the Netherlands) двумя независимыми исследователями. Уменьшение диаметра сосуда вычислялось как разница между начальным СДС и СДС через 6 месяцев после установки стента.

Коронарная катетеризация была выполнена трансрадиальным или трансфеморальным доступами с использованием 6F проводникового катетера. Для ОКТ-визуализации была использована система ОКТ в частотной области (C7-XR OCT Intravascular Imaging System, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota). Проводниковый катетер был установлен в устье коронарных артерий и введен контраст. Сразу после этого проводилась тракция проводникового катетера по сосуду с автоматической записью ОКТ.

Анализ ОКТ-снимков был выполнен двумя исследователями с использованием со-

ответствующего программного обеспечения (LightLab Imaging). Анализ ОКТ-снимков был выполнен с интервалом 1 мм согласно ранее установленным критериям [1,3].

Малаппозиция для сиролимус-элюирующих стентов определялась, если расстояние между одним или более стратами стента до стенки сосуда было более 160 мкм [2] (рис. 1).

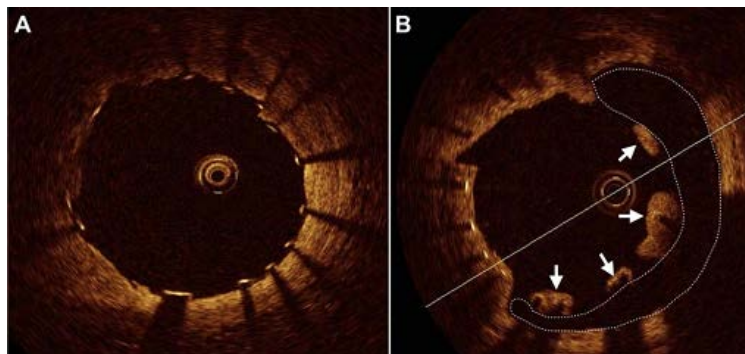


Рис. 1. ОКТ-снимок поздне-приобретенной малаппозиции:
А – оптимальная аппозиция после установки стента; В – малаппозиция стента через 6 месяцев наблюдения

Протрузия ткани определялась при ее выбухании между стратами стента в просвет артерии [4] (рис. 2А). Если расстояние ткани между стратами стента до наиболее выбухающей протрузии более 250 мкм, то данный случай определяют как пролапс ткани. Тромб с помощью ОКТ определяется как образование, прикрепленное к поверхности сосуда или

флотирующее внутри него (рис. 2В). Диссекция внутри стента определялась как разрыв поверхности стентированного сосуда и возможное образование полости [5] (рис. 2С). Краевая диссекция стента характеризуется разрывом поверхности сосуда, прилежащего к краю стента и образованием свободного лоскута ткани [5] (рис. 2D).

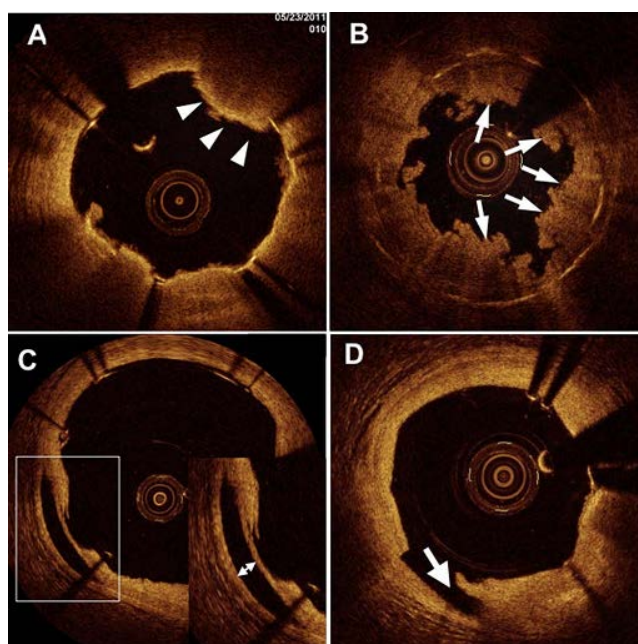


Рис. 2. ОКТ-снимки протрузии ткани, тромбоза стента и диссекции: А - протрузия ткани в месте ее выбухания в просвет сосуда (отмечено белыми стрелками); В - образование белого тромба (белые стрелки) сразу после установки сиролимус-элюирующего стента, установленного поверх липидной бляшки; С - диссекция внутри стента (полость (отмечено стрелкой) образовалась в месте разрыва поверхности сосуда); D – краевая диссекция стента (отмечено стрелкой)

Через 6 месяцев после установки стента толщина неоинтимы была измерена в тех же выбранных срезах. В том случае, если толщина неоинтимы была менее 10 мкм, страт стента был определен как непокрытый. Страты стентов в местах бифуркации были исключены из анализа малаппозиции.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью програм-

мы SPSS version 20.0. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и квартильных интервалов (25 и 75%). Для анализа изначальных характеристик были использованы тест хи-квадрат или точный тест Фишера. При сравнении непарных выборок использован непарный тест Стьюдента. При ненормальном распределении сравнивали выборки с использованием

критерия Манна–Уитни. Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 64 пациента, из которых 21 пациент был в группе с ХТО, 26 – в группе с липидными бляшками и 17 – в группе с нелипидными бляшками. Клинические характеристики пациентов отображены в табл. 1.

Более половины (52,38%) пациентов в группе ХТО перенесли в прошлом инфаркт миокарда. В группе пациентов с липидными

бляшками большинство (57,69%) страдали сахарным диабетом 2-го типа. Другие клинические характеристики, факторы риска и распределение поражения коронарных артерий не различались между 3-мя группами. За 6 месяцев наблюдения при назначении двойной антиагрегантной терапии осложнений после ЧКВ у пациентов не было.

Данные ангиографии до, после ЧКВ и через 6 месяцев наблюдения представлены в табл. 2.

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов в группах

Параметр	Группа			Р
	ХТО (n=21)	липидные бляшки без ХТО (n=26)	нелипидные бляшки без ХТО (n=17)	
Возраст, лет	58,75±9,06	58,64±0,23	59,76±9,95	0,92
Пол, М/Ж, n (%)	7 (33,33)/14 (66,67)	9 (34,62)/17 (65,38)	4 (23,53)/ 13(76,47)	0,66
Стабильная стенокардия напряжения, n (%)	16 (76,19)	21 (80,77)	11 (64,71)	0,53
Нестабильная стенокардия, n (%)	5 (23,81)	5 (19,23)	6 (35,29)	0,53
Распределение поражения коронарных артерий				
Передняя нисходящая артерия, n (%)	9 (42,85)	12 (40,00)	9 (52,94)	0,97
Огибающая артерия, n (%)	4 (19,05)	7 (23,33)	3 (17,65)	
Правая коронарная артерия, n (%)	8 (38,10)	11 (36,67)	5 (29,41)	
Факторы риска				
Курение, n (%)	8 (38,10)	13 (50,00)	7 (41,18)	0,67
Артериальная гипертензия, n (%)	14 (66,67)	13 (50,00)	9 (52,94)	0,42
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	8 (38,10)	15 (57,69)	4 (23,53)	0,32
Гиперхолестеринемия, n (%)	13 (61,90)	14 (53,85)	10 (58,82)	0,82
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	11 (52,38)	3 (11,54)	5 (29,41)	0,008

Таблица 2

Данные ангиографии пациентов в группах

Параметр	Группа			Р
	ХТО	липидные бляшки без ХТО	нелипидные бляшки без ХТО	
Стент, n	29	33	21	-
Начальный балл по шкале TIMI 0/1/2/3, %	89,7/10,3/0/0	0/0/0/100	0/0/0/100	<0,0001
Конечный балл по шкале TIMI 0/1/2/3, %	0/0/0/100	0/0/0/100	0/0/0/100	1,000
Средний диаметр стента, мм	2,78±0,28	3,01±0,45	3,00±0,41	0,89
Средняя длина стента, мм	42,00±19,81	31,27±13,11	28,67±12,25	0,015
Пост-ЧКВ				
Средний диаметр неповрежденного сосуда, мм	2,84±0,32	3,04±0,42	3,04±0,41	0,089
Средний диаметр сосуда, мм	2,58±0,34	2,75±0,36	2,78±0,37	0,084
Длина поражения, мм	31,84±13,87	20,02±9,95	19,66±9,69	0,0007
Через 6 месяцев наблюдения				
Средний диаметр неповрежденного сосуда, мм	2,87±0,36	3,03±0,44	2,96±0,38	0,33
Средний диаметр сосуда, мм	2,28±0,40	2,43±0,52	2,48±0,32	0,31
Стеноз, %	19,89±8,77	18,68±11,77	15,46±6,67	0,49
Уменьшение диаметра сосуда, мм	0,27 6±0,07	0,28±0,08	0,3±0,03	0,93

Участок поражения сосудов был значительно длиннее в группе ХТО по сравнению с двумя другими группами (31,84±13,87, 20,02±9,95 и 19,66±9,69 мм соответственно, $p = 0,0007$). Общая длина стента, установленного в сосуд, была больше в группе ХТО, чем в двух других группах (42,00±19,81, 31,27±13,11 и 28,67±12,25 мм соответственно, $P = 0,0153$). Средний диаметр неповрежденных

сосудов был 2,9±0,46 мм, и он не различался между группами. Не было обнаружено значимой разницы в уменьшении диаметра сосуда между группами через 6 месяцев наблюдения ($P = 0,93$).

Результаты сравнительного анализа морфологии артерий с помощью ОКТ сразу после ЧКВ и через 6 месяцев наблюдения (всего 1 909 снимков) представлены в табл. 3.

Сравнительный анализ морфологии артерий после ЧКВ и через 6 месяцев наблюдения

Параметр	Группа			Р
	ХТО	липидные бляшки без ХТО	нелипидные бляшки без ХТО	
Стент, п	29	33	21	-
Диссекция, п (%)	1 (0,16)	9 (1,11)	2 (0,43)	0,06
Поперечные снимки с диссекцией внутри стента, п (%)	53 (8,45)	39 (4,79)	62 (13,25)	<0,001
Поперечные снимки с протрузией ткани, п (%)	69 (11,00)	122 (14,99)	30 (6,41)	<0,001
Поперечные снимки с тромбом внутри стента, п (%)	15 (2,39)	31 (3,81)	5 (1,07)	0,012
Стенты со стратами в малаппозиции, п (%)	7 (30,4)	12 (36,4)	1 (4,8)	0,002
Поперечные снимки с малаппозицией стратов, п (%)	19 (3,03)	21 (2,58)	3 (0,64)	0,022
Через 6 месяцев наблюдения				
Стент, п	29	33	21	-
Толщина неоинтимы, мм	0,095±0,05	0,112±0,049	0,134±0,049	0,038
Тромб внутри стента, п (%)	3 (9,4)	1 (3,1)	0	0,260
Поперечные снимки с непокрытыми стратами, п (%)	103 (23,4)	23 (8,2)	13 (6,6)	<0,0001
Поперечные снимки с выступающими стратами в просвет сосуда, п (%)	136 (30,8)	27 (9,6)	19 (9,6)	<0,0001
Стенты в малаппозиции, п (%)	9 (31,0)	2 (6,1)	1 (4,7)	0,006
Поперечные снимки с малаппозицией стратов, п (%)	22 (5,0)	3 (1,0)	1 (0,4%)	0,002
Персистирующая малаппозиция	12 (54,5)	1 (33,3)	1 (100)	-
Поздне-приобретенная малаппозиция	8 (36,4)	2 (66,7)	0	-
Неизвестно	2 (9,1)	0	0	-

В группах пациентов с ХТО и пациентов с липидными бляшками была выше доля поперечных снимков с малаппозицией стратов (3,03%, 2,58% и 0,64%, $P = 0,022$), протрузией ткани (11%, 14,09% и 6,41%, $P < 0,001$) и тромбозом стента (2,39%, 3,81% и 1,07%, $P = 0,0119$), чем в группе пациентов с нелипидными бляшками. Частота краевой диссекции не различалась между тремя группами ($P = 0,064$). Однако частота диссекции внутри стента была выше в группе пациентов с нелипидными бляшками, чем в группе пациентов с ХТО и группе пациентов с липидными бляшками (13,25%, 8,45% и 4,79% соответственно, $P < 0,001$). Через 6 месяцев наблюдения наименьшее количество неоинтимы было зарегистрировано в группе пациентов с ХТО, затем следовала группа пациентов с липидными бляшками и группа пациентов с нелипидными бляшками ($P=0,038$). В группе с ХТО была выше доля поперечных снимков с непокрытыми стратами стента (23,4%, 8,2% и 6,6%, $P < 0,001$) и выступающими стратами в просвет сосуда (30,8%, 9,6% и 9,6%, $P < 0,001$) по сравнению с группами пациентов с липидными и нелипидными бляшками. Частота малаппозиций значительно снизилась с 36,4% сразу после ЧКВ до 6,1% через 6 месяцев наблюдения. Однако частота малаппозиций стентов в группе с ХТО осталась высокой (30,45% сразу после ЧКВ и 31% через 6 месяцев наблюдения). Среди 22 поперечных снимков с малаппозицией в группе с ХТО 12 (54,5%) снимков были с персистиру-

ющей малаппозицией, 8 (36,4%) – с позднеприобретенной малаппозицией и 2 (9,1%) – с неизвестными данными ввиду отсутствия ОКТ-снимков сразу после ЧКВ.

При установке СЛК уровень рестеноза стента значительно ниже, чем при установке голометаллических стентов, особенно у пациентов с ХТО [5,6]. Однако существуют мнения о более высоком риске тромбоза стента после установки СЛК, так как малаппозиция и недостаточная эндотелизация стента были признаны факторами риска для тромбоза стента [7, 8]. Показано, что ОКТ способна детально визуализировать положение и покрытие стента после установки в сосуд, и ОКТ-снимки сопоставимы с данными гистологии соответствующей ткани [9-11]. В исследовании частота малаппозиций у пациентов с ХТО после установки сиролимустентов была значительно выше, чем у пациентов без ХТО. А в группе пациентов без ХТО частота малаппозиций была выше при наличии липидных бляшек (36,4%), чем нелипидных (4,8%). Эти результаты подтверждают предыдущие исследования, в которых частота малаппозиций у пациентов с нестабильной стенокардией была выше, чем со стабильной стенокардией (33% против 4%) [12]. ОКТ-исследования показали, что у стабильных пациентов чаще встречаются фиброзные бляшки, в то время как у пациентов с ОКС чаще наблюдаются липидные бляшки и/или тромбоз [12]. Липидные бляшки предрасположены к разрыву во время ЧКВ, что может привести к малаппозиции стента.

та [13,14], а липидный компонент бляшки был признан фактором риска для протрузии ткани при стентировании [15].

Расширение стента в период наблюдения может быть связано с несоответствующей установкой стента во время ЧКВ. В то время как расширение внешней эластичной мембраны, вызванное установкой стента, могло привести к позднеприобретенной малаппозиции.

Клиническое значение малаппозиции недостаточно изучено. В нескольких исследованиях указано, что наличие малаппозиции после установки стентов с лекарственным покрытием не было ассоциировано с неблагоприятными событиями в длительном периоде наблюдения [16-18]. В то же время есть данные о связи неполной установки стента и его тромбоза [7,19]. В нашем исследовании у пациентов с малаппозицией неблагоприятные события не наблюдались.

Признано, что сиролимус-стенты замедляют процесс эндотелизации сосуда. Matsumoto

и соавт. [2] с помощью метода ОКТ установили, что 10% стентов не были покрыты неоинтимой через 6 месяцев после имплантации сиролимус-стентов. В нашем исследовании, неоинтима была тоньше в группе пациентов с ХТО, а также у пациентов этой группы было больше протрузий и непокрытых стратов стента по сравнению с пациентами без ХТО. Это может повысить потенциальный риск тромботических осложнений после установки стентов.

Заключение

Изначальная морфология поражения артерии влияет на сосудистый ответ после имплантации СЛК. ХТО и липидные бляшки ассоциированы с частой малаппозицией, протрузией ткани и тромбозом после стентирования. Через 6 месяцев наблюдения для сосудов у пациентов с ХТО были характерны позднее покрытие стентов и малаппозиция. Таким образом, в исследовании выявлена важная патологическая связь между морфологией артерии и различным ответом сосуда на установку стента.

Сведения об авторах статьи:

Мустафина Ирина Аликовна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: iramust@mail.ru.

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

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

Сухарева Наталья Николаевна – очный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: NNSukhareva@yandex.ru.

Джа Хайбо (Jia HaiBo) – д.м.н., профессор кафедры кардиологии Харбинского медицинского университета. Адрес: Harbin, Heilongjiang 150001, China. E-mail: jhb101180@163.com.

Ю Бо (Yu Bo) – д.м.н., профессор, зав. кардиологическим отделением 2-ой клинической больницы Харбинского медицинского университета. Адрес: Harbin, Heilongjiang 150001, China. E-mail: jhb101180@163.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Comparison of vascular response after sirolimus-eluting stent implantation between patients with unstable and stable angina pectoris: A serial optical coherence tomography study / T. Kubo [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2008. – Vol. 1, № 4. – P. 475–484.
2. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: Ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography / T. Kubo [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 50, № 10. – P. 933–939.
3. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: Evaluated by optical coherence tomography / D. Matsumoto [et al.] // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 8. – P. 961–967.
4. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. / IK. Jang IK [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111, № 12. – P. 1551–1555.
5. Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography / BE. Bouma [et al.] // Heart. – 2003. – Vol. 89, № 3. – P. 317–320.
6. Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions / S. Nakamura [et al.] // Am J Cardiol. – 2005. – Vol. 95, № 2. – P. 161–166.
7. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions / A. Hoyer [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2004. – Vol. 43, № 11. – P. 1954–1958.
8. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation / S. Cook [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 18. – P. 2426–2434.
9. Pathology of drug-eluting stents in humans: Delayed healing and late thrombotic risk / M. Joner [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 48, № 1. – P. 193–202.
10. Incomplete stent apposition and delayed tissue coverage are more frequent in drug-eluting stents implanted during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction than in drug-eluting stents implanted for stable/unstable angina: Insights from optical coherence tomography / N. Gonzalo [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2009. – Vol. 2, № 5. – P. 445–452.
11. Does underlying plaque morphology play a role in vessel healing after drug-eluting stent implantation / AV. Finn [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2008. – Vol. 1, № 4. – P. 485–488.
12. Dumoulin, C. Mechanical behaviour modelling of balloon-expandable stents / C. Dumoulin, B. Cochelin // J Biomech. – 2000. – Vol. 33, № 11. – P. 1461–1470.
13. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: An intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up / MK. Hong [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 113, № 3. – P. 414–419.
14. Long-term followup of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus-eluting stent for de novo coronary lesions: an intravascular ultrasound analysis / M. Degertekin [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108, № 22. – P. 2747–2750.
15. Intravascular ultrasound findings during episodes of drug-eluting stent thrombosis / F. Alfonso [et al.] // Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 50, № 21. – P. 2095–2097.

В.В. Плечев¹, Р.Ю. Рисберг^{1,2}, И.В. Бузаев^{1,2},
М.Р. Бадиков¹, Б.А. Олейник^{1,2}, М.Р. Нигматуллин¹

ПОКАЗАТЕЛИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЧРЕСКОЖНОМ КОРОНАРНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа

Частота хирургического лечения ишемической болезни сердца в последние годы значительно возросла. Во всем мире ежегодно проводится свыше 7 миллионов чрескожных коронарных вмешательств. Общая летальность после чрескожных коронарных вмешательств составляет от 0,4 до 1,9%.

Целью исследования явился анализ корреляционной связи между результатами ультразвуковых исследований и осложнениями при чрескожном коронарном вмешательстве у больных при ишемической болезни сердца. В исследование вошли 2610 пациентов с ишемической болезнью сердца функционального класса 2, которым стентирование коронарных артерий проводили в плановом порядке в период с 2003 по 2015 гг. в ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Анализ полученных данных показал, что наиболее значимыми предикторами осложнений при чрескожном коронарном вмешательстве являются: фракция выброса, конечный диастолический объем, диаметр аорты, конечный систолический размер левого желудочка. Выявлены корреляционные связи риска развития интраоперационных осложнений и показателей эхокардиографии.

Ключевые слова: предикторы, стеноз, эхокардиография, атеросклероз.

V.V. Plechev, R.Yu. Risberg, I.V. Buzaev, M.R. Badikov, B.A. Oleinik, M.R. Nigmatullin
**INSTRUMENTAL STUDIES AS PREDICTORS OF COMPLICATIONS
IN PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS
WITH CORONARY HEART DISEASE**

Recently the frequency of surgeries in cases of coronary heart disease has significantly increased. Yearly more than 7 million of percutaneous coronary interventions are carried out worldwide. The general lethal outcomes after such interventions make up 0.4-1.9%.

The study aimed to analyze the correlation between indicators of ultrasound examinations and complications in percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease. The study included 2610 patients with coronary heart disease of functional class 2, who underwent stenting of the coronary arteries in a planned manner between 2003 and 2015 in the Republican cardiological centre. Analysis of the data showed that the most significant predictors are: ejection fraction, end diastolic volume, aortic diameter, end-systolic size of the left ventricle. The study also revealed correlations between the risk of development of intraoperative complications and indicators of echocardiography.

Key words: predictors, stenosis, echocardiography, atherosclerosis.

В настоящее время в Российской Федерации и во всем мире сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин инвалидизации и смертности населения [1-6]. Согласно данным литературы уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин в 4,7 раза выше, чем среди женщин, от ишемической болезни сердца – в 7,2, от инфаркта миокарда – в 9,1 и от цереброваскулярных болезней – в 3,4 раза [7]. Подобные половые различия регистрируются во всех развитых странах, однако столь выраженная разница характерна именно для Российской Федерации [1].

Проведенные исследования показали наличие существенных различий уровня смертности от патологии сердечно-сосудистой системы в разных регионах Российской Федерации. Так, в Вологодской и Ивановской областях, а также в Приморском крае уровень смертности от болезней системы кровообращения у лиц мужского пола превышает средний показатель по России и составляет 600 случаев на 100000 населения. Наименьший

показатель смертности у мужчин был выявлен в Тюменской и Самарской областях, в Краснодарском крае, у женщин – в Республике Северная Осетия (Алания), Самарской и Тюменской областях [1]. Согласно данным С.А. Шальной с соавторами болезни системы кровообращения составляют 18,8% в общей структуре заболеваний, занимая первое место [1]. Согласно данным В.В. Плечева с соавторами, в Республике Башкортостан треть (33,3%) взрослого населения страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями [8].

Недавние исследования выявили тенденцию к снижению частоты летальных исходов вследствие острого инфаркта миокарда, что связано с широким применением реперфузионной терапии, первичного чрескожного коронарного вмешательства, антитромботической терапии и вторичных методов профилактики [13,14]. Частота хирургического лечения ишемической болезни сердца в последние годы значительно возросла. Во всем мире ежегодно проводится свыше 7 миллионов чрескожных коронарных вмешательств [9].

Общая летальность после чрескожных коронарных вмешательств составляет от 0,4 до 1,9%. Среди пациентов с острым коронарным синдромом показатели госпитальной летальности при чрескожных коронарных вмешательствах значительно выше и составляют 5-7% [10]. Несмотря на постоянное совершенствование технологии чрескожных коронарных вмешательств, проблема их осложнений до сих пор остается чрезвычайно актуальной [11]. Благодаря стентированию коронарных артерий существенно повысился уровень безопасности чрескожных коронарных вмешательств в лечении больных ишемической болезнью сердца [12]. Однако осложнения, возникающие в ранний или отдаленный послеоперационный периоды, существенно снижают их клиническую эффективность.

Цель исследования – анализ корреляционных связей между результатами ультразвуковых исследований и осложнениями при чрескожном коронарном вмешательстве у больных ишемической болезнью сердца.

Материал и методы

В исследование вошли 2610 пациентов с ишемической болезнью сердца функционального класса 2, стентирование коронарных артерий которым проводили в плановом порядке в период с 2003 по 2015 гг. в ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр».

Проведенное исследование было открытым, одноцентровым, рандомизированным, контролируемым, проспективным, продленным. Контрольными точками исследования являлись госпитализация, через 1, 6 и 12 месяцев, 3 и 5 лет после оперативного вмешательства.

В зависимости от развившихся осложнений пациенты были распределены по группам. В I группу вошли 1958 пациентов, у которых в период всего наблюдения каких-либо осложнений после стентирования коронарных сосудов не наблюдалось. У пациентов II группы (n=425) в ходе наблюдения развился рестеноз в коронарном стенте. В группе III (n=18) после оперативного вмешательства развивались диссекция и перфорация сосудистой стенки с внутрисосудистым или органным кровоизлиянием. У пациентов группы IV (n=147) интраоперационно возникали явления аритмии, у пациентов группы V развивался синдром «по-reflow» (отсутствие адекватного кровотока на уровне тканей после успешной реканализации инфарктобусовившей артерии). В группе VI в разные сроки исследования наблюдались летальные исходы. Из пролеченных за период наблюдения больных умерло 33 человека, из них мужчин – 18 (54,6%), женщин – 15

(45,4%). В группу VII (n=9) вошли пациенты с летальным исходом в течение 1 года после проведения оперативного вмешательства.

Регистрация электрокардиограммы проводилась на аппаратах «Mingograph» (Siemens, Германия) и «HelligeMultiScriptor» (Elema, Швеция). Запись ЭКГ выполнялась в 12 отведениях: в трех стандартных (W. Einthoven), трех усиленных униполярных (E. Goldberger) и шести униполярных грудных отведениях (F. Wilson). Скорость движения ленты при всех записях составляла 50 мм/с. Исследование коронарных сосудов, а также интраоперационный контроль оперативного вмешательства и оценку эффективности проводимой терапии осуществляли на ангиографах «PhilipsFD» 10 (Нидерланды) и «Philips Allura Integris» (Нидерланды). Эхокардиографию миокарда проводили с помощью аппарата «Philips IE33» (Нидерланды). Также на данном аппарате проводили дуплексное сканирование магистральных сосудов головы с целью исследования структурно-функционального состояния сосудистой стенки и анализа корреляционных связей с диссекцией коронарных артерий (как правило, на фоне кальциноза), возникающей в момент проведения стентирования.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6. Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм (σ). Для определения формы распределения показателей использовался метод построения гистограмм и частотного анализа. Данные, не подчинявшиеся закону нормального (гауссовского) распределения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентилей). При сравнении количественных признаков двух совокупностей, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали критерий Стьюдента. Критерий Манна–Уитни применяли, если сравниваемые совокупности несвязанных выборок не подчинялись закону нормального распределения. При сравнении качественных признаков применяли точный критерий Фишера и критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

Дисперсионный анализ количественных параметров эхокардиографии позволил выявить наличие статистически значимых различий между группами по таким показателям, как конечный диастолический объем (КДО), фракция выброса (ФВ), размер левого пред-

сердца и диаметр аорты, конечные систолический и диастолический размеры левого желудочка (табл. 1).

Таблица 1
Результаты дисперсионного анализа данных
ЭХО-кардиографии у пациентов после стентирования

Показатель	Н	р
КДО, мл	17,0	0,0092
ПП2, см	5,3	0,51
ПП1, см	7,8	0,25
УО, мл	7,2	0,31
ФУ, %	10,8	0,09
ФВ, %	20,8	0,002
МЖП, см	4,2	0,64
ЛП, см	22,3	0,0011
АО восх., см	0	1,0
АО, см	26	0,0002
ПЖ, см	11,7	0,069
КСР, см	27,0	0,0001
КДР, см	24,5	0,0004
Стеноз внутренней сонной артерии	6,2	0,4
Толщина комплекса интима-медиа	0	1,0
ЧСС, уд/мин	0	1,0

Попарное сравнение показателей позволило более детально оценить различия между

группами в зависимости от вида осложнения (табл. 2).

Так, размеры правого предсердия колебались в диапазоне 2,5-5,6 мм на 2,9-7,0 мм. Наибольшие размеры правого предсердия имели пациенты VII группы (с летальным исходом в течение 1 года после вмешательства) – на 8,3-11,1% ($p<0,05$) больше, чем в группе без осложнений. Тенденция к уменьшению размеров правого предсердия отмечалась в группах с интраоперационными осложнениями: нарушением ритма (V) и синдромом «no-reflow» (VI), однако статистически значимых отличий не обнаружено.

Максимальный ударный объем регистрировался также у пациентов VII группы – на 13,2% больше ($p=0,26$), чем в группе без осложнений. Наименьший ударный объем отмечался в группе пациентов с тромбозом коронарного стента в раннем послеоперационном периоде – на 9,2% меньше ($p=0,37$), чем в группе без осложнений.

Таблица 2
Результаты ЭХО-кардиографии у пациентов после стентирования

Показатель	Группа						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
КДО, мл	130 (112; 149)	130 (113; 149)	120 (113; 138)	126,5 (112; 138)	127 (104; 140)	120 (105; 135)***	167 (124; 209)
ПП2	3,6 (3,4; 3,8)	3,6 (3,3; 3,8)	3,65 (3,5; 3,8)	3,6 (3,5; 3,8)	3,3 (3,2; 4,0)	3,5 (3,3; 3,8)	4,0 (3,9; 4,1)*
ПП1	4,8 (4,5; 5,0)	4,8 (4,5; 5,0)	4,75 (4,5; 5,0)	4,9 (4,6; 5,2)	4,8 (4,5; 5,1)	4,7 (4,5; 4,8)	5,2 (5,0; 5,4)*
УО, мл	76 (67; 85)	78 (68; 86)	69 (63,5; 78,5)	75 (70; 87)	81 (68; 87)	75 (67; 83)	86 (75; 89)
ФУ, %	33 (28,5; 36)	33 (30; 36)	33 (26; 35)	33 (31; 36)	33 (30; 35)	34 (31; 36)*	33 (22; 33)
ФВ, %	61 (52; 65)	62 (57; 65)*	62 (52; 65)	62 (58; 65,5)*	62 (59,5; 65)*	62 (58; 66)***	53 (43,5; 62) *
МЖП, см	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,23)	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,1)
ЛП, см	3,9 (3,6; 4,2)	3,9 (3,6; 4,2)	3,75 (3,6; 4,0)	3,8 (3,7; 4,2)	3,9 (3,8; 4,2)	3,8 (3,5; 4,1)***	4,1 (3,7; 4,4)
АО восх., см	3,4 (3,2; 3,7)	3,55 (3,2; 3,7)	3,5 (3,3; 3,7)	3,9 (3,6; 4,2)	3,55 (3,4; 3,7)	3,4 (3,2; 3,6)	3,4 (3,2; 3,7)**
АО, см	3,5 (3,3; 3,7)	3,5 (3,3; 3,7)	3,35 (3,1; 3,5)*	3,5 (3,3; 3,7)	3,8 (3,5; 3,9)*	3,4 (3,2; 3,7)**	3,4 (3,2; 3,7)
ПЖ, см	2,3 (2,1; 2,5)	2,3 (2,1; 2,5)	2,3 (2,0; 2,6)	2,4 (2,2; 2,6)*	2,4 (2,2; 2,6)	2,3 (2,0; 2,5)	2,6 (2,3; 4,15)*
КСР, см	3,4 (3,1; 3,8)	3,3 (3,1; 3,6)**^	3,45 (3,3; 3,8)	3,35 (3,1; 3,7)^	3,4 (3,3; 3,5)	3,2 (3,0; 3,5)***^	4,6 (3,5; 4,8)
КДР, см	5,1 (4,8; 5,5)	5,0 (4,8; 5,3)^	5,0 (4,9; 5,1)	5,0 (4,8; 5,3)^	5,1 (4,7; 5,3)^	5,0 (4,7; 5,3)***^	5,8 (5,3; 6,2)**
Стеноз внутренней сонной артерии							
	35 (30; 45)	35 (30; 40)	45 (16; 50)	40 (40; 50)	30 (30; 35)	35 (30; 45)	55 (53; 58)
Комплекс интима-медиа	1,1 (0,93; 1,1)	1,1 (0,95; 1,1)	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (1,1; 1,1)	1,1 (0,89; 1,2)	1,1 (1,0; 1,1)	1,1 (0,95; 1,1)
ЧСС, уд/мин	66 (60; 72)	65 (58; 69)	60 (54,5; 73)	68,5 (60; 74)	66,5 (60; 80)	67 (59; 73)	65 (58; 69)

* Наличие статистически значимых различий по сравнению с I группой: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$. ^ - наличие статистически значимых различий по сравнению с группой VII: ^ - $p<0,05$, ^^ - $p<0,01$, ^^ - $p<0,001$.

Конечный диастолический объем варьировал от 66 до 352 мл и в среднем составлял 130 (110; 147) мл. Наименьший объем отмечался в группах с тромбозом коронарного стента и развитием синдрома «no-reflow» – на 7,7% ниже по сравнению с группой без осложнений ($p=0,92$ и $p=0,00036$ соответственно). Наибольший конечный диастолический объем был характерен для пациентов с летальным исходом – на 28,5% больше ($p=0,20$), чем у пациентов без осложнений (рис. 1). Установлена корреляционная связь конечного диастолического объема и риском

развития синдрома «no-reflow» ($G=0,21$, $p=0,000004$).

Размеры левого предсердия колебались от 1 до 6,3 см. Наименьший размер отмечался в группе пациентов с синдромом «no-reflow», а также в группе пациентов с тромбозом коронарного стента в раннем послеоперационном периоде – на 2,6% ($p=0,000012$) и 3,8% ($p=0,3$) соответственно по сравнению с группой пациентов без осложнений, наибольший размер в группе пациентов с летальным исходом – на 5,1% ($p=0,34$) (рис. 2). Такая же динамика установлена и в отношении размеров правого желудочка. Корреляционный анализ

показал наличие слабой связи размеров правого ($G=0,12$, $p=0,012$) и левого предсердий ($G=0,17$, $p=0,000001$) с риском развития синдрома «no-reflow», а размеров правого желудочка – с риском диссекции коронарной артерии ($G=0,26$, $p=0,0019$) и развитием летального исхода ($G=0,50$, $p=0,039$).

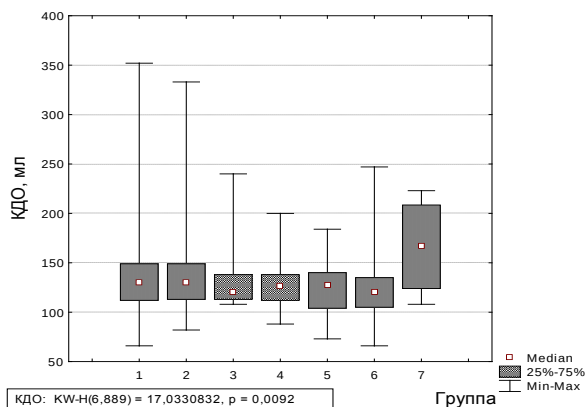


Рис. 1. Конечный диастолический объем по данным эхо-кардиографии в группах в зависимости от осложнений после планового стентирования коронарных сосудов

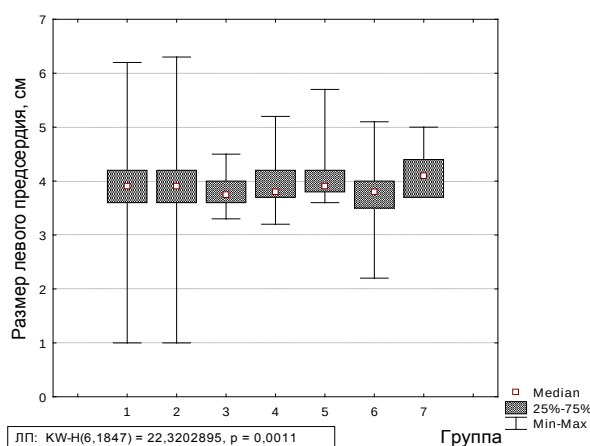


Рис. 2. Размер левого предсердия по данным эхокардиографии в группах в зависимости от осложнений после планового стентирования коронарных сосудов

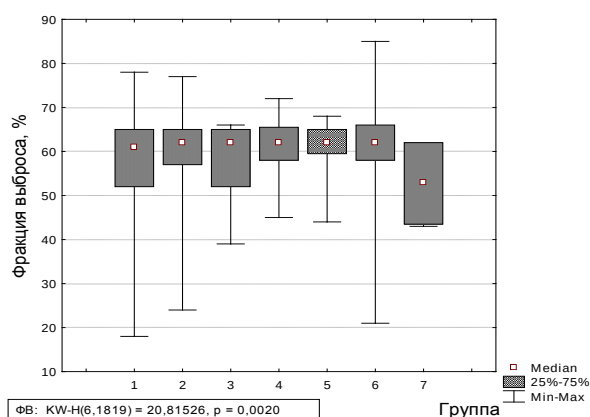


Рис. 3. Фракция выброса по данным эхокардиографии в группах в зависимости от осложнений после планового стентирования коронарных сосудов

Фракция выброса варьировала от 18 до 85% и в среднем составляла 61% (54; 65). В группах пациентов с осложнениями фракция

выброса была повышена на 1,6% ($p<0,05$). Только в группе пациентов с летальным исходом фракция выброса была снижена на 13,1% ($p=0,023$) по сравнению с группой пациентов без осложнений (рис. 3).

Диаметр аорты колебался в диапазоне от 1,8 до 5 см и в среднем составлял 3,5 см (3,3; 3,7). В группе пациентов с тромбозом коронарного стента отмечался наименьший диаметр аорты – на 4,3% меньше ($p=0,081$), чем в группе пациентов без осложнений (рис. 4). Суженный на 2,9% ($p=0,0013$) просвет аорты визуализировался и в группах с синдромом «no-reflow» и летальным исходом. Расширение аорты наблюдалось лишь в группе с интраоперационным нарушением ритма – на 8,6% ($p=0,011$). Установлена корреляционная связь между диаметром аорты и риском развития нарушений ритма сердца ($G=0,36$, $p=0,0004$), а также синдромом «no-reflow» ($G=0,14$, $p=0,000005$).

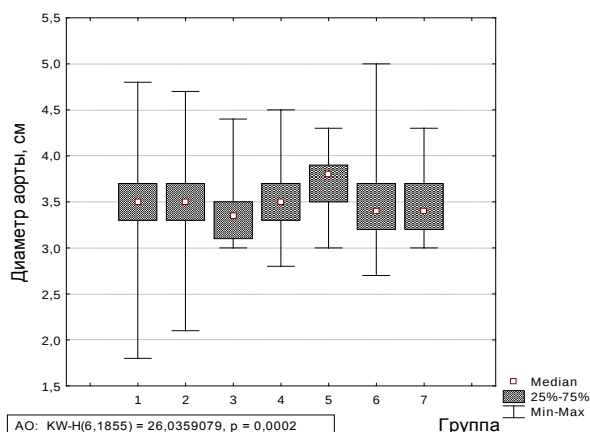


Рис. 4. Диаметр аорты по данным эхокардиографии в группах в зависимости от осложнений после планового стентирования коронарных сосудов

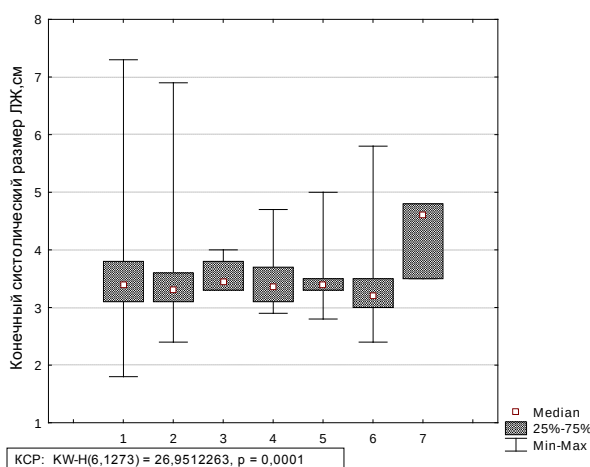


Рис. 5. Конечный систолический размер левого желудочка по данным эхокардиографии в группах в зависимости от осложнений после планового стентирования коронарных сосудов

Конечный систолический размер левого желудочка варьировал от 1,8 до 7,3 см и в среднем составлял 3,4 см (3,1; 3,7). Данный

показатель был значительно снижен в группе пациентов с синдромом «no-reflow» – на 5,9% (0,000034), а также у пациентов с рестенозом в коронарном стенте в позднем послеоперационном периоде – на 2,9% (0,0069) по сравнению с пациентами без осложнений (рис. 5). Выраженное увеличение конечного систолического размера левого желудочка наблюдалось у пациентов с летальным исходом – на 35,3% ($p=0,059$).

Конечный диастолический размер левого желудочка находился в диапазоне от 3,9 до 8,3 см и в среднем составлял 5,1 (4,8; 5,4) см. Установлено, что у пациентов с осложнением во время операции и после нее конечный диастолический размер левого желудочка был в среднем на 2% меньше ($p<0,05$), чем у пациентов, перенесших плановое стентирование коронарных сосудов без осложнений (рис. 6).

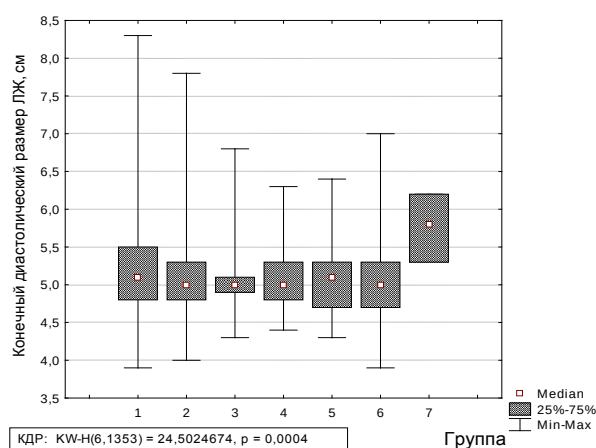


Рис. 6. Конечный диастолический размер левого желудочка по данным эхокардиографии в группах в зависимости от осложнений после планового стентирования коронарных сосудов

Как конечный диастолический, так и конечный систолический размер был значительно увеличен только у пациентов с летальным исходом – на 13,7 % ($p<0,01$). Установлена корреляционная связь между систолическим и диастолическими размерами левого желудочка и риском развития синдрома «no-reflow» интраоперационно ($G=0,19$, $p=0,000001$ и $G=0,17$, $p=0,000005$ соответственно), риском рестеноза в коронарном стенте в позднем послеоперационном периоде ($G=0,09$, $p=0,014$ и $G=0,07$, $p=0,033$) и особенно риском летального исхода ($G=0,70$, $p=0,011$ и $G=0,70$, $p=0,011$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что осложнения при плановом стентировании коронарных сосудов сердца возникли в 23,7% случаев. Среди них интраоперационные осложнения составляли 31,1% от общего числа осложнений, поздние послеоперационные осложнения – 66,1%, а ранние послеоперационные осложнения – 2,8%. Среди интраоперационных осложнений ведущим явилось развитие синдрома «no-reflow» – 41%, который чаще встречался у пациентов зрелого возраста и реже у пожилых.

Выводы

1. Выявлены корреляционные связи между показателями ультразвуковых исследований и риском развития интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных осложнений при плановом стентировании коронарных сосудов сердца.

2. Наиболее значимыми предикторами осложнений являются: фракция выброса, конечный диастолический объем, диаметр аорты, конечный систолический размер левого желудочка.

Сведения об авторах статьи:

Плечев Владимир Вячеславович – д.м.н., член-корр. АН РБ, 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.

Бадиков Марат Рифкатович – аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-19-84.

Олейник Богдан Александрович – доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зам. главного врача по хирургии ГБУЗ РКЦ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-19-84.

Нигматуллин Марсель Радикович – клинический ординатор 2 года кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-19-84.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 97, №5. – С. 6-11.
2. Бокерия, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2008. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2009. – С. 30-41.
3. Прогнозирование риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования у пациентов с ожирением / Н.Г. Веселовская [и др.] // Сердце. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 305-310.
4. Современное состояние проблемы in-stent рестенозов / Д.Э. Майлян [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия. Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 207, № 10. – С. 5-12.
5. Чрескожные коронарные вмешательства с использованием лекарственных стентов: прошлое, настоящее и будущее (обзор данных литературы) / И.Э. Кузнецова [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиологии. – 2013. – № 32. – С. 45-50.

6. Эндovasкулярное лечение пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: этапы развития, проблемы и пути их решения / И.Б. Коваленко [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия. Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 99, №4. – С. 24-29.
7. Демографический ежегодник России – 2010: статистический сборник. – М.: Росстат, 2010. – 525 с.
8. Кардиоресинхронизирующая терапия пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Результаты годичного наблюдения / В.В. Плечев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 32-36.
9. Сравнительные результаты использования различных устройств для гемостаза у больных после чрескожных эндоваскулярных вмешательств, выполненных трансфеморальным способом / И.М. Губенко [и др.] // Материалы V Всероссийского съезда интервенционных кардиоангиологов. – 2013. – № 34. – С. 40.
10. Факторы периоперационного сердечно-сосудистого риска и пути его снижения у больных ишемической болезнью сердца при чрескожных коронарных вмешательствах / К.А. Назарова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 8. – С. 86-95.
11. Арсеничева, О.В. Роль эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома в развитии осложнений интервенционных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.В. Арсеничева, М.Г. Омеляненко // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 2. – С. 152-156.
12. Тепляков, А.Т. Опыт применения стентов, покрытых трапидилом, для коронарной реваскуляризации у больных ишемической болезнью сердца / А.Т. Тепляков, М.В. Франц // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 27, № 2. – С. 39-45.
13. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI / D.D. McManus [et al.] // Am. J. Med. – 2011. – Vol. 124. – P. 40-47.
14. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries / P. Widimsky [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 943-957.

УДК 616.718.49 + 616-001-053.2

© Коллектив авторов, 2017

Р.А. Гумеров^{1,2}, А.Ю. Игнатьев², А.А. Гумеров¹, Д.Ю. Рыбалко¹, Т.С. Псянчин² ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ МЕНИСКОВ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ

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

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

Повреждения менисков коленного сустава (КС) у детей остаются одной из актуальных проблем детской хирургии и травматологии. Несмотря на большое количество клинических симптомов повреждения менисков, диагностика их по-прежнему сложна.

Целью исследования явилось изучение особенностей клинической картины повреждений менисков КС у детей.

В исследование включены 272 ребенка с повреждениями менисков КС. Для изучения особенностей клинических проявлений повреждений менисков в зависимости от возраста ребенка пациенты разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 132 ребенка в возрасте от 7 до 12 лет, 2-ю группу составили 140 пациентов в возрасте от 13 до 17 лет. В результате сравнительного анализа выявлены возрастные особенности клинических проявлений повреждений менисков. У детей младшего возраста патология сустава сопровождается стертыми и слабовыраженными симптомами. У детей старшей возрастной группы отмечаются выраженный болевой синдром, ограничение движения и частая блокада сустава.

Ключевые слова: ребенок, коленный сустав, мениски.

R.A. Gumerov, A.Yu. Ignatiev, A.A. Gumerov, D.Yu. Rybalko, T.S. Psianchin CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE KNEE JOINT MENISCI INJURIES IN CHILDREN

Knee joint (KJ) menisci injuries in children remains one of the topical problems of pediatric surgery and traumatology. Despite of the large number of clinical symptoms of menisci damage, their diagnosis is still complicated.

The research aimed to study the features of clinical picture of menisci injuries in children.

The study included 272 child with KJ menisci injuries. To study the clinical manifestations of menisci injuries, depending on the age of the child, the patients were divided into 2 groups. The 1st group included 132 children aged 7 to 12. The 2nd group consisted of 140 patients aged 13 to 17. Comparative analysis revealed age characteristics of clinical manifestations of menisci injuries. In young children joint pathology is accompanied by vague and slight symptoms. Children of the second group showed severe pain syndrome, restrict activity and frequent locked joint.

Key words: child, knee joint, menisci.

Повреждения менисков коленного сустава (КС) у детей остаются одной из актуальных проблем детской хирургии и травматологии [1-3]. По данным ряда авторов данная патология занимает первое место в структуре травм КС и составляет от 50,6 до 75, 13% среди повреждений элементов коленного сустава у детей [4-6].

Несмотря на большое количество клинических симптомов, диагностика поврежде-

ний менисков по-прежнему сложна. Объясняется это тем, что большинство симптомов, характерных для повреждения менисков, встречаются и при других заболеваниях и повреждениях коленного сустава, что является одной из основных причин поздней диагностики у детей [4-9].

Цель настоящего исследования – изучить особенности клинической картины повреждений менисков КС у детей.

Материал и методы

В клинике детской хирургии Башкирского государственного медицинского университета на базе Республиканской детской клинической больницы в 2006 – 2016 гг. обследованы и оперированы 272 пациента с повреждениями менисков КС.

Для изучения особенностей клинических проявлений повреждений менисков в зависимости от возраста ребенка пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены

132 (48,2%) ребенка в возрасте от 7 до 12 лет, 2-ю группу составили 140 (51,8%) пациентов в возрасте от 13 до 17 лет. При анализе распределения больных по полу установлено, что в 1-й группе соотношение мальчиков и девочек одинаково (50,7 / 40,3), а во 2-й группе преобладали мальчики (55,5 / 40) (табл.1).

У большинства (56,7%) пациентов повреждения мениска выявлены в правом коленном суставе и несколько меньше (43,3%) в левом.

Таблица 1

Распределение детей с травматическими повреждениями менисков по полу			
Пол	Группы		Всего
	1-я (п-132)	2-я (п-140)	
Мальчики	67 (50,7%)	84 (55,5%)	151 (55,5%)
Девочки	65 (40,3%)	56 (40%)	121 (44,5%)

Для обработки результатов исследования использовали пакет компьютерных программ «Statistica-5». Статистическую значимость различий между количественными критериями оценивали с помощью теста Манн-Уитни, качественных показателей – с помощью расчета критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение

При изучении анамнеза особое внимание обращалось на выявление механизма возникновения травмы. Механизм повреждения коленного сустава был обусловлен анатомическими и функциональными его особенностями, а также видом и тяжестью травмы.

Определение направления действия травмирующих сил помогает выявить повреждение тех или иных структур коленного сустава. Кроме того, характер повреждений существенно зависит от положения конечности в момент травмы, так как в первую очередь повреждаются те структуры, которые противодействуют направлению травмирующих сил [4].

В нашей серии наблюдений механизм травм был определен у 233 (85,3%) пострадавших, 39 (14,3%) детей в возрасте от 7 до 12 лет не смогли определить механизм травмы коленного сустава. У преобладающего большинства больных – 199 (73,1%) – причиной повреждения менисков была непрямая травма. Анализ значительного количества повреждений мениска коленного сустава свидетельствует о том, что чаще всего разрыв медиального мениска наступает при вальгусном положении и одновременной наружной ротации голени, а латерального – при согнутом

коленном суставе и форсированной ротации голени кнутри.

При прямом механизме повреждение мениска возникает в месте приложения травмирующей силы (прямой удар по суставу и падение на него). Такой механизм нами отмечен у 49 (20,9%) пациентов.

Характер травм у 233 (85,7%) больных с известными обстоятельствами травмы представлен на рисунке.



Рис. Виды травм коленного сустава, приводящих к повреждениям менисков

Из рисунка видно, что наиболее часто повреждение менисков КС у детей наблюдается при бытовых и спортивных травмах.

Анализ литературы и собственных наблюдений свидетельствует о том, что результаты лечения травм опорно-двигательного аппарата в значительной степени зависели от сроков поступления больных в стационар.

Распределение больных по давности травмы или появления симптомов представлено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение детей с травматическими повреждениями мениска по срокам давности травмы							
Кол-во больных	Сроки поступления						Итого
	от 3 дн. до 1 мес.	от 1 до 3 мес.	от 4 до 6 мес.	от 6 до 12 мес.	1–3 г.	4–5 л.	
Абс. ч.	60	41	32	58	55	26	272
%	22,1	15,1	11,7	21,3	20,2	9,6	100

При изучении сроков поступления было выявлено, что в ранние сроки (до 1 месяца) после травмы поступили только 22,1%, в более поздние сроки – от 1 года до 5 лет – 29,8% детей.

Несвоевременное поступление детей в стационар было связано с трудностью диагностики повреждений мениска вследствие схожести с клиникой повреждений других элементов КС: ушиб, гемартроз, синовит, артрит. Общепринятая тактика консервативного лечения этих повреждений в ряде случаев отодвигала адекватное лечение на более поздний период. В качестве примера приводим клиническое наблюдение.

Клинический случай

Больной С., 15 лет, поступил в плановом порядке 09.03.2016 г. в детское травматологическое отделение РДКБ с жалобами на периодически возникающие боли в левом коленном суставе, особенно после длительных нагрузок.

Травму получил 6 месяцев назад, во время игры в хоккей подвернул левую ногу, появились боль и отек в области коленного сустава. Обратился в травмпункт по месту жительства. После рентгенологического обследования с диагнозом ушиб, гемартроз коленного сустава пациенту проведены пункция (удалено 30 мл крови) и иммобилизация коленного сустава гипсовой лонгетой. После снятия лонгеты появились периодические боли в суставе. Неоднократно принимал физиотерапевтические процедуры.

Отсутствие положительной динамики в результате проводимого лечения явилось причиной направления больного на обследование с использованием магнитно-резонансной томографии. Во время процедуры обнаружены повреждение внутреннего мениска по типу «ручки лейки» и частичный разрыв переднемедиального пучка передней крестообразной связки. Проведена парциальная менискэктомия.

Клиническая картина повреждений менисков коленного сустава у детей зависела от характера травмы и срока получения повреждения, а также от проводимой консервативной терапии.

Особенностями повреждений менисков у детей старшего возраста являются преобладание в клинике болевых симптомов (63%), увеличение объема сустава (54,3%), ограничение движений (40,7%). Кроме того, наиболее характерным признаком травматического повреждения менисков у детей старшего возраста явилась блокада сустава (65,7%), возникшая в результате ущемления оторванной части или всего мениска между суставными поверхностями бедренной и большеберцовой костей или между мыщелками бедра, по нашим материалам у 59% детей преимущественно при разрыве мениска типа «ручка лейки».

Эти симптомы были выявлены у подавляющего большинства детей старшего возраста (табл. 3).

Таблица 3

Клинические симптомы травматических повреждений менисков в зависимости от возраста больного

Клинические симптомы травматических повреждений менисков в зависимости от возраста больного						
Симптомы		Группы				p – уровень значимости
		1-я (n=132)		2-я (n=140)		
		абс.	%	абс.	%	
Боль	умеренная	52	39,4	15	10,7	p=0,001
	только при нагрузке	41	31,1	36	25,7	p=0,271
	постоянная	39	29,5	89	63,6	p=0,001
Выпот	имеется	50	37,9	76	54,3	p=0,009
	отсутствует	38	28,8	13	9,3	p=0,001
	умеренный	44	33,3	51	36,4	p=0,604
Движение	без ограничения	53	40,2	29	20,7	p=0,001
	до 20 °	38	28,7	57	40,7	p=0,039
	более 20°	41	31,1	54	38,6	p=0,168
	блокада сустава	23	17,4	92	65,7	p=0,001
Гипотрофия	отсутствует	111	84,1	45	32,2	p=0,001
	1–2 см	21	15,9	58	41,4	p=0,001
	более 2 см	0	0	37	26,4	–

У всех больных одним из постоянных признаков повреждения менисков явилась локальная болезненность вдоль суставной щели между боковой связкой коленного сустава и краем собственной связки надколенника, которая в 3 раза чаще определялась в проекции медиального мениска.

Клиническая картина повреждений менисков КС у детей младшего возраста проявлялась умеренными (39,4%) или постоянными

(29,5%) болями. В 17,4% случаев блокада сустава наблюдалась только при сочетанном повреждении.

В связи с отсутствием патогномичных симптомов клиническая диагностика повреждения мениска представляет большие трудности. Выявленные указанные клинические признаки являются показанием к более углубленному обследованию у специалиста – детского хирурга или травматолога.

Наличие у ребенка хотя бы одного из симптомов (боль, выпот, ограничение движений в коленном суставе) является, по нашему мнению, показанием к проведению магнитно-резонансной томографии КС.

Выводы

Основными причинами повреждения менисков, как известно, являются острые и хронические микротравмы, прямое и не прямое силовое воздействие, падение с поворотом при фиксированной стопе и слегка согнутом суставе.

Повреждения менисков коленного сустава у детей проявляются сходными клини-

ческими симптомами, которые встречаются и при других заболеваниях. У детей младшего возраста патология сустава сопровождается стертыми и слабо выраженными симптомами. У детей старшей возрастной группы отмечаются выраженный болевой синдром, ограничение движения и частая блокада сустава.

Определены особенности клинического течения травматических повреждений менисков коленного сустава у детей, что позволит педиатрам выявить на более раннем сроке больных, нуждающихся в консультации хирурга и травматолога.

Сведения об авторах статьи:

Гумеров Рамиль Аитбаевич – д.м.н., доцент кафедры детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зав. отделением лучевой диагностики ГБУЗ РДКБ. Адрес: 450105, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98. Тел./факс: 8(347) 229-08-11. E-mail: pedsurg@bk.ru.

Игнатьев Алексей Юрьевич – врач-травматолог ГБУЗ РДКБ. Адрес: 450105, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98. Тел./факс: 8(347) 229-08-21. E-mail: rdkb-ufa@mail.ru.

Гумеров Аитбай Ахметович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: +7(347)229-08-11. E-mail: pedsurg@bk.ru.

Рыбалко Дмитрий Юрьевич – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Псянчин Тимур Сынтимирович – к.м.н., зав. отделением травматологии и ортопедии ГБУЗ РДКБ. Адрес: 450105, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98. Тел./факс: (347) 229-08-21. E-mail: rdkb-ufa@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баиндурашвили, А.Г. Применение эндоскопической техники в диагностике и лечении травм и заболеваний крупных суставов у детей и подростков / А.Г. Баиндурашвили, В.М. Быков // Человек и его здоровье: материалы 11-ого Российского национального конгресса. – СПб., 2006. – С. 66-67.
2. Хирургическая артроскопия коленного сустава у детей / Д.Ю. Басаргин [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реанимации. – 2014. – Приложение. – С. 29.
3. Гумеров Р.А. Оптимизация диагностики и лечения травматических повреждений и заболеваний коленного сустава у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 2013. – 45 с.
4. Клиническая картина и диагностика травматических повреждений менисков коленного сустава у детей / Р.А. Гумеров [и др.] // Family health in the XXI century: papers of the XIV International Scientific Conference. – Rimini, Perm, 2010. – Part I. – P.132-134.
5. Артроскопия как единственно достоверный метод диагностики заболеваний коленного сустава при длительном болевом синдроме в детском возрасте / А.А. Лукаш [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Приложение. – С. 104.
6. Меркулов, В.Н. Особенности внутрисуставных мягкотканых повреждений коленного сустава у детей и подростков / В.Н. Меркулов, Б.Г. Самбатов // Детская хирургия. – 2009. – № 2. – С.4-7.
7. Рыбалко Д.Ю. Строение менисков коленного сустава человека и их фиксирующего аппарата в зрелом, пожилом и старческом возрастах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2006. – 22 с.
8. Bonnard, C. Knee ligament and meniscal injury in children and adolescents / C. Bonnard, F. Chotel // Rev. Chir. Orthoped. Reparatr. Appareil Moteur. – 2007. – Vol. 93, № 6 (Suppl.). – P. 95-139.
9. Surgical repair of meniscal tears with concomitant anterior cruciate ligament reconstruction in patients 18 years and younger / A.J. Krich Kocher [et al.] // Am. J. Sports Med. – 2010. – Vol. 38, № 5. – P. 976-982.

УДК 616.12-008.331.1-053.2/6-056.25-071:577.161.2

© Л.В. Яковлева, С.С.К. Зейд, А.В. Мелитицкая, 2017

Л.В. Яковлева, С.С.К. Зейд, А.В. Мелитицкая ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ВИТАМИНА D, РЕНИНОМ И ИНДЕКСОМ МАССА ТЕЛА У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Статья посвящена одной из актуальных проблем педиатрии – артериальной гипертензии (АГ). Несмотря на большую распространенность заболевания, патогенез АГ очень сложен и включает в себя множество аспектов, которые требуют дальнейшего изучения. В настоящее время доказана обратная взаимосвязь между концентрацией витамина D и активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Целью исследования является выявление связи между уровнем витамина D, ренина и индекса массы тела (ИМТ) у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от ИМТ. В первую группу вошел 31 подросток с избыточной массой тела и ожирением, средний показатель ИМТ у которого составил $28,2 \pm 0,8 \text{ кг/м}^2$. Во вторую группу вошли 56 подростков с нормальными показателями ИМТ ($21,7 \pm 1,6 \text{ кг/м}^2$).

Степень выраженности недостаточности витамина D у детей с первичной АГ и избыточной массой тела была больше ($15,0 \pm 1,0$ нг/мл), чем у детей с АГ и нормальными массой тела ($18,1 \pm 1,1$ нг/мл, $p=0,03$).

Содержание ренина также было более выражено в группе с повышенным ИМТ ($66,5 \pm 6,3$ пг/мл), чем у детей с нормальным ИМТ ($57,1 \pm 4,9$ пг/мл, $p=0,04$).

Таким образом, доказаны обратная связь между содержанием витамина D и активностью ренина плазмы у пациентов с АГ, а также более высокая распространенность дефицита витамина D у пациентов, страдающих ожирением.

Ключевые слова: дети подросткового возраста, витамин D, ренин, ИМТ, первичная артериальная гипертензия.

L.V. Yakovleva, S.S.K. Zeid, A.V. Melititskaya

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVELS OF VITAMIN D, RENIN AND BMI IN ADOLESCENTS WITH PRIMARY HYPERTENSION

The article deals with one of the actual problems of paediatrics – arterial hypertension. Despite the high prevalence of the disease, the pathogenesis of hypertension is very complex and involves many aspects that require further study. At present, the inverse relationship between the concentration of vitamin D and the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) has been proved.

The aim of the study is to identify the relationship between the level of vitamin D, renin and body mass index in adolescents with primary arterial hypertension.

The study included 87 adolescents aged 12-17 years. Patients were divided into 2 groups depending on BMI. The first group included 31 adolescents with overweight and obesity, average BMI ($28,2 \pm 0,8$ kg / m²). The second group consisted of 56 adolescents with normal BMI, average BMI ($21,7 \pm 1,6$ kg / m²).

The degree of severity of vitamin D deficiency in children with primary hypertension and overweight ($15,0 \pm 1,0$ ng / ml) is greater than in children with hypertension and normal body weight ($18,1 \pm 1,1$ ng / ml) $p = 0,03$.

The level of renin in the first group with increased BMI ($66,5 \pm 6,3$ pg / ml) is more pronounced than in children of the second group with normal BMI ($57,1 \pm 4,9$ pg / ml) $p = 0,04$.

So, the presence of inverse relationship between the vitamin D content and plasma renin activity in patients with hypertension has been proven, as well as the more pronounced prevalence of vitamin D deficiency in obese patients.

Key words: adolescent, vitamin D, renin, BMI, primary arterial hypertension.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из актуальных проблем педиатрии и детской кардиологии. В настоящее время АГ уступает по распространенности только бронхиальной астме и ожирению среди хронических заболеваний у детей [1]. По данным популяционных исследований, проведенных в России, АГ наблюдается у 2,4-18% детей и подростков в зависимости от возраста. АГ рассматривается как многофакторное заболевание, развитие которого обусловлено взаимодействием генетических нарушений и приобретенных изменений регуляции кровообращения и представляет сложный комплекс нейрогуморальных, гемодинамических и метаболических факторов, взаимоотношение которых трансформируется в процессе роста и развития ребенка. Несмотря на большую распространенность заболевания, патогенез АГ очень сложен и включает в себя множество аспектов, которые требуют дальнейшего изучения. В настоящее время большая роль отводится ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) в регуляции уровня артериального давления. Доказана обратная взаимосвязь между концентрацией витамина D и активностью РААС [2,5,8]. Анализ современной литературы показал, что влияние витамина D на уровень артериального давления у детей подросткового возраста изучено недостаточно.

В связи с вышеизложенным целью исследования является выявление связи между уровнем витамина D, ренина и индекса массы тела у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией.

Материал и методы

В настоящей работе представлены результаты обследования 87 детей в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст $14,6 \pm 0,6$ года) со стабильной артериальной гипертензией (АГ). Критериями включения в исследование были: возраст 12-17 лет; подтвержденный диагноз первичной АГ; отсутствие острых заболеваний в течение последнего месяца до начала исследования; дети, не принимающие нестероидные противовоспалительные препараты (NSAIDs).

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). В первую группу вошел 31 подросток с избыточной массой тела и ожирением (от 85 процентиля и выше для определенного возраста и каждого пола), среднее значение показателя ИМТ у которого составило $28,2 \pm 0,8$ кг/м². Вторую группу составили 56 подростков с нормальным ИМТ (от 5 до 85 перцентилей для определенного возраста и каждого пола), среднее значение показателя ИМТ у которых составило $21,7 \pm 1,6$ кг/м².

Критерием исключения были: наличие вторичной артериальной гипертензии; нарушение печеночной и почечной функций; острые интеркуррентные заболевания в течение последнего месяца.

Диагноз АГ верифицировался в соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с артериальной гипертензией» (2015г.).

Расчет ИМТ является клинико-практическим методом для оценки избыточ-

ной массы тела и ожирения у детей в возрасте от 2 лет и старше и рассчитывается по формуле ИМТ = масса тела (кг): рост (m^2).

Значение ИМТ между 5 и <85 percentилиями считается нормальным, в пределах ≥ 85 -95 percentилией оценивается как избыточная масса тела, ≥ 95 percentилией как ожирение.

Количественное определение 25(OH) витамина D в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом на анализаторе StarFax 2100 (США), использовалась тест-система DIA source Immunoassays S.A (Belgium) на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО

БГМУ МЗ РФ. Расчет проводился согласно прилагаемым инструкциям. За норму принимались значения, соответствующие уровню 25(OH)D ≥ 30 -100 нг/мл; недостаточность соответствовала значениям 10-29 нг/мл; дефицит – <10 нг/мл.

Уровень активного ренина в периферической крови определялся с помощью иммуноферментного набора на анализаторе StarFax 2100 (США), использовалась тест-система RE53321 ELISA (Germany) для количественного определения активного ренина на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (табл. 1).

Таблица 1

Критерии оценки активного ренина в сыворотке крови детей и подростков (ожидаемые нормальные значения), пг/мл					
Значение	Медиана	Перцентили			
		99-й	95-й	5-й	1-й
17,72	15,31	35,64	31,90	4,66	2,99

Взятие крови осуществляли путем венепункции из локтевой вены в одноразовые вакуумные системы («VACUETTE» для сыворотки, Greiner Bio-One Австрия) в утренние (8-9 ч) часы, в положении пациента лежа на спине.

Исследование одобрено локальным экспертным советом по биомедицинской этике по клиническим дисциплинам ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол №20 от 24.11.2014). После тщательного объяснения данного исследования участниками были подписаны формы информированного согласия.

Статистическая обработка данных полученных результатов проводилась с помощью программы STATISTICA version 10 (statsoft). В случае нормального распределения признаков проводилось определение среднего арифметического и его стандартного отклонения, при ненормальном распределении – определение медианы, 25- и 75-го перцентилией.

Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя величина, m – стандартная ошибка средней. Сравнение между группами проводилось с использованием непараметрического теста (критерий Манна-Уитни). Различия считались достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам содержание 25(OH)D в сыворотке крови у детей подросткового возраста с первичной АГ колебалось в широком диапазоне от 5,1 до 50,2 нг/мл. Средний уровень составил $16,9 \pm 0,8$ нг/мл. Нормальный уровень витамина D наблюдался у 4 (4,5%) детей, недостаточность витамина D у 73 (84,0%) детей, дефицит витамина D наблюдался у 10 (11,5%) детей (табл. 2).

Также в исследуемых группах была изучена зависимость содержания витамина D в плазме крови от ИМТ. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Таблица 2

Показатели уровня витамина D у детей подросткового возраста с АГ			
Показатели содержания витамина D (25(OH)D)	Абсолютное число	Процент	Средний уровень витамина D (25(OH)D)
Норма, >30 нг/мл	4	4,5	$37,875 \pm 6,162$
Недостаточность, 10-29 нг/мл	73	84	$17,00 \pm 4,89$
Дефицит, <10 нг/мл	10	11,5	$8,030 \pm 1,238$

Таблица 3

Уровень витамина D в сыворотке крови подростков с первичной артериальной гипертензией, ($M \pm m$)			
Показатель	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=56)	P
Витамин D, нг/мл	$15,0 \pm 1,0$	$18,1 \pm 1,1$	$P_{1,2} = 0,03$

Средние значения витамина D в обеих группах находились в пределах нежелательной категории значений. Однако отмечается тенденция к снижению уровня витамина D при увеличении массы тела. При более детальном рассмотрении данного показателя выявлено следующее: в группе подростков с

избыточной массой тела и АГ выявлена достоверно более низкая концентрация витамина D ($15,0 \pm 1,0$ нг/мл), чем в группе с нормальной массой тела – $18,1 \pm 1,1$ нг/мл.

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная связь между базальным уровнем витамина D и показате-

лем ИМТ в группе с повышенной массой тела ($p=0,03$).

Таким образом, полученные данные отчетливо свидетельствуют о более выраженной недостаточности и/или дефиците витамина D у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией с избыточной массой.

Содержание уровня активного ренина в сыворотке крови у детей подросткового воз-

раста с первичной АГ находилось в пределах от 3,9 до 140,2 пг/мл. Средний уровень составил $60,5 \pm 3,8$ пг/мл. Нормальный уровень активного ренина наблюдался у 24 (27,6%) детей (табл. 4).

Следующим этапом нашего исследования было изучение уровня активного ренина в зависимости от ИМТ в исследуемых группах. Полученные результаты представлены в табл. 5.

Таблица 4

Показатели уровня активного ренина у детей подросткового возраста с АГ			
Показатели активного ренина	Абсолютное число	Процент	Средний уровень активного ренина
Норма (2,99- 31,9 пг/мл)	24	27,6	$20,3 \pm 1,2$
Повышение уровня ≥ 32 пг/мл	63	72,4	$78,0 \pm 3,2$

Таблица 5

Уровень активного ренина у подростков с артериальной гипертензией в зависимости от ИМТ, ($M \pm m$).			
Показатель	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=57)	P
Ренин, пг/мл	$66,5 \pm 6,3$	$57,1 \pm 4,9$	$p_{1,2} = 0,04$

При проведении анализа средние значения ренина в обеих группах находились в пределах выше нормы. В группе подростков с избыточной массой тела и первичной АГ выявлен достоверно более высокий уровень ренина ($65,1 \pm 6,3$ пг/мл), чем в группе с нормальной массой тела – $58,0 \pm 4,9$ пг/мл ($p=0,04$). Отмечена тенденция к увлечению уровня ренина с увеличением массы тела.

Особый интерес представляло изучение уровня витамина D и ренина в зависимости от степени тяжести АГ. Согласно полученным данным средний уровень 25(ОН)D у детей подросткового возраста с первичной АГ I степени составил $17,0 \pm 0,8$ нг/мл, с АГ II степени – $17,1 \pm 2,5$ нг/мл. Средний уровень активного ренина у подростков с первичной АГ I степени составил $60,8 \pm 6,6$ пг/мл, у детей с АГ II степени – $60,5 \pm 4,1$ пг/мл (см. рисунок). Средний уровень витамина D и активного ренина у детей подросткового возраста в обеих группах находился в пределах нежелательной категории значений, однако статистически значимых различий в обеих группах не было ($P > 0,05$). Таким образом, уровень недостаточности витамина D и содержание ренина не зависят от степени АГ (рис. 1).

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую частоту распространенности и более выраженную недостаточность витамина D у детей подросткового возраста с избыточной массой тела и АГ, проживающих в Республике Башкортостан ($100\%, 15,0 \pm 1,0$ нг/мл), по сравнению с группой с нормальной массой тела и АГ ($93\%, 18,1 \pm 1,1$ нг/мл).

Полученные результаты согласуются с результатами большого числа рандомизированных контролируемых исследований, опу-

бликованных до апреля 2014 года в изданиях, индексируемых в Pub Med / Medline, Web of Science and Scopus data bases. В них показано, что распространенность дефицита витамина D была на 35% выше у пациентов, страдающих ожирением, по сравнению с контрольной группой и на 24% выше, чем в группе с избыточной массой тела. Это указывает на то, что распространенность дефицита витамина D более выражена у пациентов, страдающих ожирением [4], вероятно, это связано с уменьшением биодоступности витамина D путем его секвестрации в избыточную жировую ткань, поскольку витамин D является жирорастворимым [7,3]. Некоторые исследования показывают, что существует связь между дефицитом витамина D и повышенной активностью РААС, а также существует обратная связь между витамином D и ренином [6].

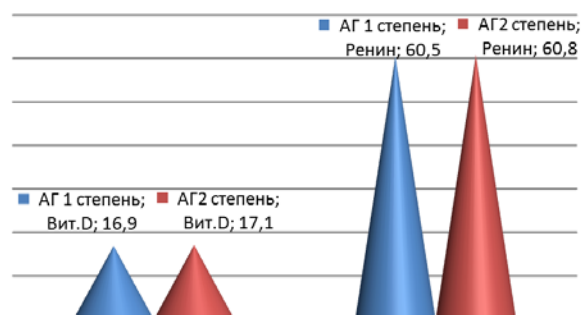


Рис. Уровень витамина D и ренина в зависимости от степени АГ

В нашем исследовании уровень витамина D также был ниже в группе детей с АГ и повышенной массой тела, а уровень активного ренина имел обратное соотношение с концентрацией витамина D у подростков с избыточной массой тела.

Заключение

Анализ полученных нами результатов и сравнение их с данными современных исследований показали, что недостаточность витамина D более выражена у подростков с повышенной массой тела и первичной артериальной гипертензией, чем у детей с АГ и

нормальной массой тела. Существует обратная достоверная зависимость между уровнями содержания витамина D и ренина в плазме крови у подростков с артериальной гипертензией. При этом уровень недостаточности витамина D и содержание ренина не зависят от степени АГ.

Сведения об авторах статьи:

Яковлева Людмила Викторовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fock20051@mail.ru.

Зейд Сайель Сами Камел – аспирант кафедры поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: yakoob2007@mail.ru.

Мелитицкая Анна Владимировна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mel-anna@list.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с артериальной гипертензией. – М., 2015. – 35 с.
2. Associations among 25-Hydroxyvitamin D, Diet quality and metabolic disturbance differ by adiposity in United State Adults /Beydoun MA [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – Vol. 95, – P. 814-27.
3. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / J. Wortsman [et al.]//Am J Clin Nutr. – 2000. – Vol.72, №3. – P. 690-693.
4. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis / Pereira-Santos M [et al] //Obes Rev. – 2015. – Vol. 16, № 4.– P. 341-349.
5. Vaidya A. Vitamin D and Hypertension: current evidence and future directions/A. Vaidya, J.P. Forman // Hypertension. – 2010. – Vol.56. – P. 774-779.
6. Vaidya A. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes /A. Vaidya, JS. Williams // Metabolism: clinical and experimental.2012. – Vol.6, № 4. – P.450-458.
7. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity/Drincic A.T. [et al.]// Obesity – Vol. 20. – P. 1444.
8. Yvan-Charvet L. Role of adipose tissue renin-angiotensin system in metabolic and inflammatory diseases associated with obesity/ L. Yvan-Charvet, A. Quignard-Boulange // Kidney Int. – 2011. – Vol.79, № 2. – P.162-168.

УДК 616.99-002:595.421

© Л.Д. Шарифуллина, Р.Т. Мурзабаева, Е.М. Гареев, 2017

Л.Д. Шарифуллина¹, Р.Т. Мурзабаева¹, Е.М. Гареев² ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБУ «Всероссийский центр глазной пластической хирургии» Минздрава России, г. Уфа

В статье представлены результаты изучения продукции сывороточных цитокинов у больных иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ). В период разгара болезни значительно повышается уровень сывороточных провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-18). В динамике болезни концентрация в крови TNF- α значительно снижается, однако к периоду выздоровления нормализации средних значений TNF- α не наступает. Содержание IL-6 в сыворотке крови к периоду обратного развития симптомов значимо возрастает, однако в период ранней реконвалесценции снижается практически вдвое, а к трем месяцам после выписки достигает значений контрольной группы. В динамике болезни концентрация в крови IL-8 снижается. При этом тенденция к нормализации содержания IL-8 имела место в обеих группах, но при средней тяжести она оказалась более выраженной. Содержание противовоспалительного цитокина (IL-10) постепенно повышается и достигает своего пика к периоду обратного развития симптомов, далее снижается медленными темпами и остается статистически значимо высокой через 3 месяца и достигает показателей нормы через 6 месяцев диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, провоспалительные и противовоспалительные цитокины.

L.D. Sharifullina, R.T. Murzabaeva, E.M. Gareev IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES OF THE INFLAMMATORY PROCESS IN THE ACUTE PERIOD OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS

The article presents the results of studying the production of serum cytokines in patients with tick-borne borreliosis (ICB). During eruptive phase of the disease the level of serum anti-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-18) significantly increases. In the dynamics of the disease, the blood concentration of TNF- α is significantly reduced, however, by the recovery period normalization of the average values of TNF- α does not occur. IL-6 content in the serum by the period of the reverse development of symptoms significantly increases, but in the period of early convalescence it decreases almost by half, and reaches the values of the control group by three months after discharge. In the dynamics of the disease, the concentration in the blood of IL-8 decreases. At the same time, the trend towards normalization of IL-8 was observed in both groups, but at medium severity it was more pronounced. The content of anti-inflammatory cytokine (IL-10) gradually rises and reaches its peak to the period of the reverse development of symptoms, then decreases slowly and remains statistically significantly high after 3 months and reaches the norm after 6 months of dispensary observation.

Key words: ixodic tick-borne borreliosis, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines.

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) объединяют группу этиологически близких природно-очаговых трансмиссивных заболеваний, представляющих собой самостоятельные нозологические формы, для которых характерно поражение кожи, нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, стадийность течения и склонность к хроническому течению инфекционного процесса [5,6,11,12]. Цитокины являются эндогенными медиаторами межклеточного взаимодействия с широкими взаимозаменяющимися биологическими эффектами. Их значение показано при многих инфекциях [1-3,8,11]. В организме человека при попадании боррелий высвобождаются множественные медиаторы воспаления. На ранних стадиях клетки первой линии защиты (фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки и др.) продуцируют набор цитокинов, который может быть определяющим в течении и исходе инфекции. В этот период происходит активизация иммунной системы с развитием гуморального и клеточного иммунных ответов [1,3,7,9,11]. Изучение цитокинового статуса у пациентов ИКБ позволит уточнить иммунопатогенез заболевания.

Цель исследования – изучение патогенетического значения продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с иксодовыми клещевыми боррелиозами в зависимости от степени тяжести и динамики заболевания.

Материал и методы

Исследован цитокиновый статус 38 больных (основная группа) с эритемной и безэритемной формами ИКБ, госпитализированных в медицинские учреждения РБ в 2015-2016 гг. ИКБ легкой степени тяжести наблюдались у 13 (34,2%) и средней степени тяжести – у 25 (65,8%) пациентов. Среди заболевших преобладали женщины – 23 (60,5%), мужчин было 15 (39,5%). Диагноз эритемной формы ИКБ выставлен на основании клинико-эпидемиологических данных (факт присасывания клеща и наличие эритемы у всех больных) и подтвержден выявлением IgM и IgG к боррелиям методом иммуноферментного анализа (ИФА). Безэритемная форма заболевания диагностировалась при наличии факта присасывания клеща и развитии острого лихорадочного заболевания путем исключения таких сезонных инфекций, как геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и клещевой энцефалит по динамике клинических симптомов и лабораторных показателей.

Содержание цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-18, IL-10) в сыворотке крови определяли

методом твердофазного ИФА с использованием стандартных тест-систем «ProCep» (ООО «Протеиновый контур», Россия) с чувствительностью 1 пикограмм на миллилитр (пг/мл). Цитокиновый статус больных изучали в динамике: в первые 2-5-й дни болезни (период разгара), через 7-11 дней (период обратного развития симптомов) и через 14-19 дней от начала заболевания (ранней реконвалесценции), а также через 3 и 6 месяцев после выписки из стационара. Измерения проводили на автоматическом фотометре для микропланшетов («Униплан», Россия) при длине волны 450 нм.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного пакета «Statistica 6,0» [10]. Для исследования содержания цитокинов и их изменений был избран метод параметрического дисперсионного анализа (ДА), который позволяет оценивать силу и достоверность влияния на исследуемый признак «контролируемых факторов» – степени тяжести заболевания и этапов наблюдения за уровнем цитокинов в динамике заболевания. При интерпретации результатов ДА учитывались коэффициент силы влияния фактора (η^2) и его достоверность (критерий Фишера и «р» – уровень значимости).

Результаты и обсуждение

Среди обследованных пациентов в 26 (68,4%) случаях заболевание начиналось с повышения температуры тела от 37,8 до 40°C, ломоты в теле, головных болей. Длительность лихорадки варьировала от 2 до 7 дней, составив в среднем $4,20 \pm 0,26$ дня. У 12 (31,6%) пациентов температурной реакции не было. Достаточно частыми клиническими признаками у больных были артралгии и миалгии (52,6%). У 35 (92,1%) пациентов развивалась кольцевидная мигрирующая эритема (КМЭ) в диаметре от 5 до 21 см и локализовалась на месте присасывания клеща на коже туловища (85%) и нижних конечностей (15%) [4]. В 3 (7,9%) случаях регистрировалась безэритемная форма ИКБ. Все больные получали антибактериальную терапию (доксикалин, амоксилав, сумамед, цефтриаксон) с учетом степени тяжести заболевания. При динамическом наблюдении за реконвалесцентами ИКБ в течение 12 месяцев рецидивов и хронизации процесса не выявлено.

Нами проводилось определение содержания цитокинов в крови больных с легкой и среднетяжелой формами ИКБ в динамике болезни в сравнении с контрольной группой.

Последовательные изменения уровня TNF- α оказались достаточно жестко зависимыми от фактора периода заболевания ($\eta^2=61\%$, $F=106,2$; $p<0,0001$). Влияние степени тяжести заболевания оказалось многократно слабее ($\eta^2=7\%$, $F=25,9$; $p<0,0001$), а влияние сочетанного действия обоих факторов незначимым ($F=1,0$; $p>0,36$). Полученные данные указывают, что изменения среднего уровня содержания TNF- α в динамике болезни были существенными, значимыми, однотипными при обеих степенях тяжести заболевания при постоянной значимой разнице уровней этого цитокина при легкой и средней тяжести течения ИКБ (рис. 1). В начале заболевания (в период разгара) средние уровни содержания TNF- α были максимальны: при легкой степени тяжести ИКБ он составил $232,7\pm 19,0$ пг/мл, при среднетяжелом течении – $301,1\pm 12,5$ пг/мл.

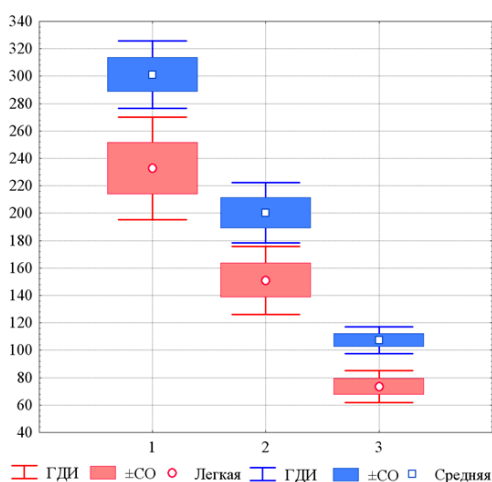


Рис. 1. Изменение содержания цитокина TNF- α в плазме крови больных ИКБ. По оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – разгар болезни; 2 – период обратного развития симптомов; 3 – период ранней реконвалесценции. По оси ординат – средний уровень TNF- α в пг/мл с указанием границ доверительного интервала и стандартной ошибки

В период обратного развития симптомов болезни значения TNF- α в обеих группах снизились в полтора раза, а в период ранней реконвалесценции уменьшились втрое – до $73,5\pm 5,98$ пг/мл при ИКБ легкой и до $107,3\pm 4,98$ пг/мл при средней степени тяжести болезни. Следует отметить, что полная нормализация индивидуального уровня содержания TNF- α (менее 50 пг/мл) регистрировалась только в двух случаях из 38 (5%) при легкой степени ИКБ (рис.1).

Аналогичная ситуация сложилась и в отношении содержания в крови IL-18 (рис. 2). Значимое влияние на его уровень оказывал фактор периода ИКБ ($\eta^2=23\%$, $F=18,8$; $p<0,0001$). Влияние степени тяжести заболевания также оказалось достаточно заметным – $\eta^2=9\%$, $F=14,2$; $p<0,0003$. Оно проявляется в

существенном превышении среднего уровня содержания IL-18 при ИКБ средней степени тяжести, которое оказалось значимым ($p<0,05$ и менее) на всех трех этапах наблюдения. Тем не менее последовательное снижение концентрации цитокина в плазме крови одинаково при обеих степенях тяжести заболевания. В разгар болезни средний уровень содержания IL-18 в группе больных со среднетяжелой формой ИКБ составляет $31,5\pm 3,9$ пг/мл, при легкой форме болезни – $22,1\pm 1,96$ пг/мл.

К моменту выписки из стационара уровень IL-18, последовательно и значимо снижаясь, становится практически в 2 раза ниже и составляет $14,5\pm 1,62$ пг/мл при средней и $9,2\pm 1,1$ пг/мл при легкой степени тяжести ИКБ соответственно. К этому этапу индивидуальные значения уровня IL-18 при легкой степени ИКБ в 67%, а при средней тяжести в 40% случаев оказались ниже нижней границы нормы (9 пг/мл).

При среднетяжелой форме ИКБ к трем месяцам после выписки содержание IL-18 в сравнении с предыдущим этапом наблюдения почти не изменилось – $13,4\pm 1,5$ пг/мл ($p>0,76$), при этом индивидуальные значения уровня IL-18 у половины пациентов на этом этапе оказались выше, а у второй половины – ниже верхней границы нормы.

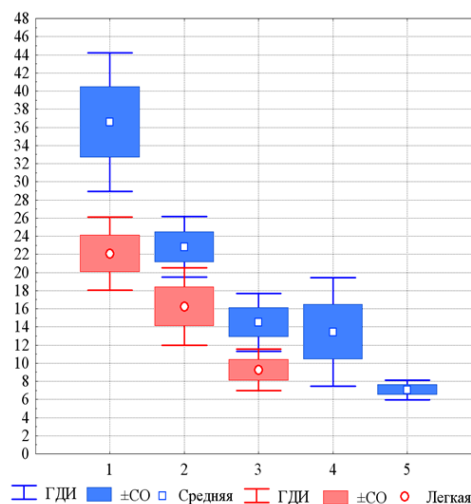


Рис. 2. Изменение содержания цитокина IL-18 в плазме крови больных ИКБ. По оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – разгар болезни; 2 – период обратного развития симптомов; 3 – период ранней реконвалесценции; 4 – первый период поздней реконвалесценции; 5 – второй период поздней реконвалесценции. По оси ординат – средний уровень IL-18 в пг/мл с указанием границ доверительного интервала и стандартной ошибки

Через 6 месяцев диспансерного наблюдения средний уровень IL-18 статистически значимо ($p<0,05$) снизился до $7,1\pm 0,26$ пг/мл, при этом все значения цитокина оказались в пределах нормы.

Несколько иным образом изменялось содержание цитокина IL-6, прежде всего от-

метим, что уровень содержания IL-6 в крови оказался зависим только в динамике заболевания ($\eta^2=35\%$, $F=29,6$; $p<0,0001$), поскольку влияние фактора тяжести заболевания и сочетанного действия обоих факторов оказалось статистически не значимым ($F=0,28$; $p>0,59$ и $F=0,78$; $p>0,48$ соответственно). Это позволило рассматривать данные о содержании этого цитокина при ИКБ легкой и средней степени тяжести как одну совокупность. К периоду обратного развития симптомов средний уровень содержания IL-6 не снижается, а, напротив, заметно и значимо возрастает: с $15,3\pm 0,58$ до $20,4\pm 1,25$ пг/мл ($p<0,001$). Однако при выписке, в период ранней реконвалесценции, содержание IL-6 в плазме крови больных снижается практически вдвое до $9,1\pm 1,07$ пг/мл, а к трем месяцам после выписки становится в среднем еще втрое ниже – $2,9\pm 0,09$ пг/мл ($p<0,05$). Важно отметить и то, что если при выписке верхняя граница нормы содержания данного цитокина (5 пг/мл) была превышена в 82% (21 из 38) случаев, то к трем месяцам после выписки все индивидуальные уровни IL-6 оказались в границах нормальной вариации, что свидетельствует о полной нормализации данного параметра.

Характерно неуклонное снижение содержания цитокина IL-8 в период разгара болезни и до периода ранней реконвалесценции. Соответственно, существенное влияние на

содержание в плазме этого цитокина оказывал лишь фактор «период заболевания»: $\eta^2=31\%$, $F=29,5$, $p<0,0001$.

Однако в данном случае пусть и более слабым, но значимым оказалось не только влияние фактора «тяжесть заболевания» ($\eta^2=6\%$, $F=12,1$, $p<0,001$), но и сочетанного действия двух факторов ($\eta^2=6\%$, $F=5,7$; $p<0,005$). Последнее означает, что характер последовательных изменений содержания IL-8 неодинаков при ИКБ легкой и средней степеней тяжести. На рис. 3 хорошо видно, что в период разгара болезни среднее содержание IL-8 при легкой степени вдвое ниже, чем при средней степени, – $21,6\pm 2,16$ против $46,1\pm 4,94$ пг/мл. В период обратного развития симптомов содержание IL-8 при ИКБ средней степени значимо ($p<0,004$) и существенно снижается до уровня $30,0\pm 4,26$ пг/мл, в то время как при легкой степени средний уровень этого цитокина фактически не изменился, составив в среднем $21,5\pm 1,93$ пг/мл. Средние уровни содержания IL-8 при обеих степенях тяжести заболевания в этом периоде значимо не различаются ($p>0,21$). Эта тенденция сохранилась и в период ранней реконвалесценции. При обеих степенях тяжести средние уровни содержания IL-8 в этом периоде резко снизились, еще более сблизились и значимо не различались: $4,2\pm 0,46$ пг/мл и $2,9\pm 0,85$ пг/мл при легкой и средней степени тяжести ИКБ ($p>0,22$).

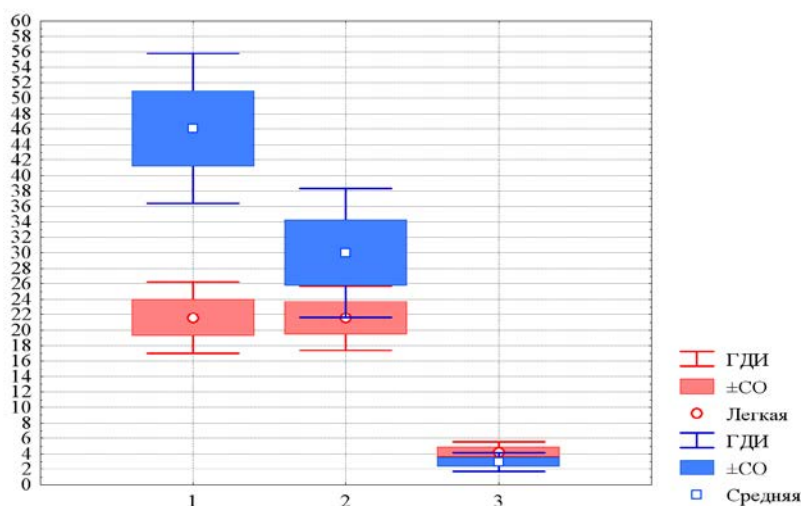


Рис. 3. Изменение содержания цитокина IL-8 в плазме крови больных ИКБ.

По оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – разгар болезни; 2 – обратное развитие симптомов; 3 – период ранней реконвалесценции; 4 – первый период поздней реконвалесценции. По оси ординат – средний уровень IL-8 в пг/мл с указанием границ доверительного интервала и стандартной ошибки

Следует отметить, что в этот период в целом при легкой и средней степенях тяжести заболевания 39% индивидуальных значений содержания IL-8 оказались ниже официальной и нашей нормативной верхней границы нормальной вариации (2,0 пг/мл и 1,8 пг/мл). При этом среди пациентов с легкой степенью ИКБ

таковых было 27%, а со средней тяжестью – 44%. То есть тенденция к нормализации содержания IL-8 имела место во всех случаях, но при средней тяжести она оказалась более выраженной.

Рассмотрим теперь динамику изменений противовоспалительного цитокина – IL-

10. При ИКБ легкой степени тяжести поэтапные вариации уровня содержания IL-10 оказались статистически не значимыми, приближающимися к совершенно случайным ($F=0,39$, $p>0,67$), что позволило свести их к общему среднему уровню $237,4 \pm 39,47$ пг/мл. В то же время при средней степени тяжести изменения уровня содержания IL-10 оказались статистически значимо связанными с периодами заболевания ($\eta^2=32\%$, $F=9,4$; $p<0,0001$) и весьма существенными и своеобразными. В этом случае удалось отследить уровни этого цитокина в катамнезе (рис. 4).

На первых трех этапах наблюдения вплоть до выписки из стационара средний уровень содержания IL-10 последовательно возрастает с $217,1 \pm 21,52$ до $399,6 \pm 37,80$ пг/мл. Заметное снижение его уровня (до $177,2 \pm 25,02$ пг/мл) регистрировалось лишь к трем месяцам диспансерного наблюдения.

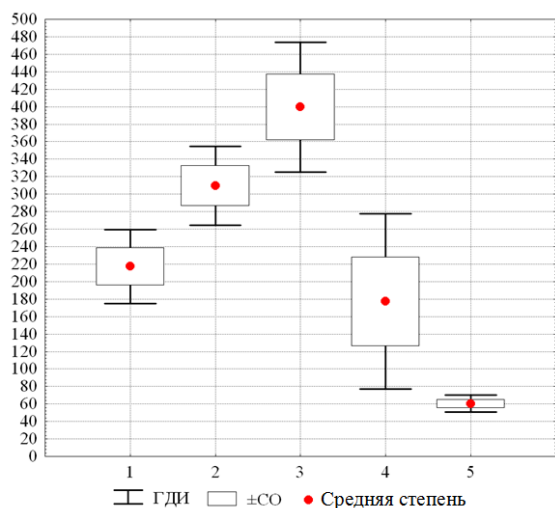


Рис. 4. Изменение содержания цитокина IL-10 в плазме крови больных ИКБ средней степени тяжести. По оси абсцисс - периоды заболевания: 1-разгар болезни; 2-период обратного развития симптомов; 3 - период ранней реконвалесценции; 4-первый период поздней реконвалесценции; 5-второй период поздней реконвалесценции. По оси ординат – средний уровень IL-10 в пг/мл с указанием границ доверительного интервала и стандартной ошибки

Через полгода после выписки из стационара средний уровень концентрации IL-10 значимо ($p<0,05$) снизился еще почти вдвое, достигнув $60,4 \pm 2,48$ пг/мл. Важно отметить, что если на всех предыдущих этапах наблюдения индивидуальные значения уровня IL-10 превышали верхнюю границу нормы (70 пг/мл), то к полугоду после выписки все они варьировали в границах $56 \div 82$ пг/мл.

Таким образом, у больных ИКБ в период разгара болезни значительно повышается уровень сывороточных провоспалительных (TNF- α , IL-8, IL-18) цитокинов, что свидетельствует об их активном участии в фазу ранней воспалительной реакции. Они повы-

шают активность нейтрофилов, естественных киллеров (ЕК), цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) и В-лимфоцитов, усиливают их активную миграцию в очаги воспаления, фагоцитоз, содействуют формированию клеточного и гуморального иммунных ответов [1, 3, 11, 12]. Однако высокие концентрации цитокинов в крови в разгар болезни могут оказывать и повреждающее действие, обуславливая повышение проницаемости сосудов, усиление коагуляции и активацию ЦТЛ и ЕК [3,11,12]. Цитокины опосредуют лихорадку, гипотонию, интоксикацию, геморрагический синдром.

В динамике болезни концентрация в крови TNF- α постепенно снижается и к периоду выздоровления не достигает значений контрольной группы. Увеличение уровня TNF- α в разгар болезни является косвенным показателем выраженности клинических проявлений и степени тяжести заболевания [1,3,7,9,11]. В разгар воспалительной реакции при ИКБ превалируют клеточные механизмы элиминации с участием нейтрофилов, цитокинов (IL-8, IL-18), макрофагов и дендритных клеток (TNF- α) и фагоцитоза [3,6,7,9]. Следует отметить, что недостаточная стимуляция продукции IL-18 может стать причиной неэффективности иммунного ответа и развития хронической формы ИКБ [3,11].

Важным медиатором воспаления является IL-8, который продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов (TNF- α , IL-1). Хемокин IL-8 обладает способностью индуцировать появление в клетках эндотелия специфических рецепторов, реагирующих с моноцитами и нейтрофилами и останавливающих эти клетки в капиллярах, расположенных в очаге воспаления. Усиленная продукция IL-8 способствует ускорению завершения воспалительного процесса [1,3,11]. В динамике болезни уровень содержания в крови данного цитокина постепенно снижается и к периоду выздоровления тенденция к нормализации содержания IL-8 отмечается в обеих группах, но при средней тяжести она оказалась более выраженной.

По своей природе IL-6 является типичным провоспалительным цитокином, однако он может оказывать и противовоспалительное действие, ограничивая синтез других провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β), что отражает реципрокные взаимоотношения между различными группами цитокинов [1,3,11,12]. К периоду обратного развития симптомов ИКБ средний уровень содержания IL-6 не снижается, а, напротив, значимо возрастает, однако в период ранней реконвалес-

ценции уменьшается практически вдвое, а к трем месяцам после выписки достигает значений контрольной группы.

Противовоспалительный цитокин IL-10, продуцируемый макрофагами и Th2-лимфоцитами, ингибирует активность макрофагов, подавляет гиперчувствительный ответ замедленного типа Th1-хелперами и стимулирует ответ Th2-клеток, что опосредует повышение продукции антител IgG. Дефицит IL-10 приводит к регрессу бактериемии и усиленному выбросу IL-6 [3,11,12]. У обследованных пациентов продукция IL-10 усиливается постепенно и достигает своего пика в период обратного развития симптомов, в дальнейшем снижается медленными темпами и остается статистически значимо высокой через 3 месяца и достигает колебаний нормы через 6 месяцев диспансерного наблюдения.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы. Так, Н.С. Миноранская с соавт. [7] выявили, что в период разгара при эритемной форме болезни усилен синтез IL-4, при безэритемной форме повышена продукция IL-8. Далее в период реконвалесценции наблюдалось возрастание концентрации в крови IL-1β и TNF-α и IL-8 при безэритемной форме ИКБ [7]. Исследование Д.Ю. Мошковой и соавт. выявило, что для острого течения эритемной формы клещевого боррелиоза характерно достоверное повышение уровней IL-1β, ИФН-γ и IL-4 при сохранении у

большинства больных нормальных значений IL-2 и низких значений IL-10 [1,9,12].

Таким образом, ответная реакция системы цитокинов при острых ИКБ характеризуется усиленной продукцией TNF-α и IL-8, которые стимулируют синтез IL-6 и IL-18 и угнетают выработку IL-10, обеспечивая раннюю воспалительную реакцию, формирование клеточного и гуморального иммунного ответов, приводящих к элиминации возбудителя и выздоровлению больного.

Выводы

1. У больных острыми иксодовыми боррелиозами в разгар болезни значительно повышается концентрация сывороточных провоспалительных цитокинов. В стадии реконвалесценции содержание провоспалительных цитокинов в крови у большинства больных снижается до уровня контрольной группы, а противовоспалительных цитокинов остается статистически значимо высокими.

2. Выявленная динамика показателей цитокинового профиля пациентов иксодовыми клещевыми боррелиозами свидетельствует о развитии ранней воспалительной реакции и формировании иммунного ответа смешанного типа, обеспечивающих элиминацию возбудителя.

3. У обследованных больных заболевание завершилось выздоровлением, рецидивов и хронизации процесса не регистрировалось.

Сведения об авторах статьи:

Шарифуллина Лена Дауфитовна – заочный аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lenara0278@mail.ru.

Мурзабаева Расима Тимерьяровна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rmurzaeva@yandex.ru.

Гареев Евгений Мусинович – к.б.н., доцент, старший научный сотрудник отдела нейрофизиологии ФГБУ ВЦГПХ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: gem46@list.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева, М.Г. Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ / М.Г. Авдеева, В.В. Лебедев, М.Г. Шубич. – Нальчик: ООО «Полиграфсервис и Т», 2010. – 328 с.
2. Жеребцова, Н.Ю. Провоспалительные цитокины при острых кишечных инфекциях, вызванных энтеробактериями у детей / Н.Ю. Жеребцова, Д.А. Валишин, А.Р. Мавзютов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 3. – С. 48-52.
3. Кашкин, К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 11. – С. 21.
4. Клинико-лабораторные особенности иксодовых клещевых боррелиозов в Республике Башкортостан / Р.Т. Мурзабаева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11. – № 3. – С.16-19.
5. Коренберг, Э.И. Инфекции группы Лайм-боррелиоза – иксодовые клещевые боррелиозы в России // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1996. – № 3. – С. 3-10.
6. Лобзин, Ю.В. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы) / Ю.В. Лобзин А.Н. Усков, С.С. Козлов – СПб.: ООО «Изд-во Фолиант», 2000. – 160 с.
7. Миноранская Н.С. Особенности продукции цитокинов как патогенетическая основа развития клинических форм острых иксодовых клещевых боррелиозов / Н.С. Миноранская, П.В. Сарап // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 84-88.
8. Мурзабаева, Р.Т. Системный воспалительный ответ при острых кишечных инфекциях, сопровождавшихся выделением условно-патогенных энтеробактерий, у взрослых / Р.Т. Мурзабаева, Д.Н. Дубровская // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – № 6. – С. 5-10.
9. Мошкова Д.Ю. Клинико-иммунологические особенности воспалительного процесса при клещевом боррелиозе / Д.Ю. Мошкова, М.Г. Авдеева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 86-92.
10. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: «Медиа Сфера», 2002. – 312 с.
11. Шарифуллина, Л.Д. Значение иммуноцитотоксических нарушений в патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов / Л.Д. Шарифуллина, Р.Т. Мурзабаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т.12, № 1. – С. 99-104.
12. Stanek, G. Lyme borreliosis / G. Stanek, G. P. Wormser, J.Gray, F.Strle // Lancet. – 2012. – Vol. 379, № 9814. – P. 461-473.

А.Г. Яшук, Л.А. Даутова, Е.М. Попова, А.В. Масленников, А.Г. Имельбаева
**РЕАБИЛИТАЦИЯ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПРЕРЫВАНИЯ
НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

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

В настоящее время исследователи рассматривают генез неразвивающейся беременности с мультифакториальных позиций: клинко-эндокринологических, иммунологических, цитогенетических, морфофункциональных, инфекционных. Современная концепция лечения данной патологии предусматривает своевременную полноценную реабилитацию женщин, направленную на восстановление морфофункционального состояния эндометрия после опорожнения полости матки и коррекцию иммунологических нарушений с целью прегравидарной подготовки в последующем.

Целью нашего исследования явились оценка иммунного статуса женщин с неразвивающейся беременностью и обоснование применения иммунорепаранта Деринат в комплексе реабилитационных мероприятий, проводимых у женщин после медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности.

Реабилитация пациенток после медикаментозного прерывания беременности с включением в схему лечения препарата Деринат позволяет повысить эффективность традиционного комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий патогенетически обоснованным воздействием на иммунологический статус и регенераторно-пластические нарушения эндометрия у пациенток с неразвивающейся беременностью.

Результаты пайпель-биопсии демонстрируют полноценную трансформацию эндометрия и восстановление желёз в единице площади биоптата в группе женщин, получивших своевременное лечение препаратом Деринат в первый менструальный цикл после медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, медикаментозный аборт, иммуномодулятор, репарант, Деринат.

A.G. Yashuk, L.A. Dautova, E.M. Popova, A.V. Maslennikov, A.G. Imelbaeva
**REHABILITATION OF WOMEN AFTER DRUG-INDUCED ABORTION
OF NON-VIABLE PREGNANCY**

Currently, researchers are considering the genesis of non-viable pregnancy from multifactorial positions: clinical, endocrinological, immunological, cytogenetic, morphological, infectious. The modern concept of treatment of this disease requires timely complete rehabilitation of women, aimed at the restoration of morpho-functional state of the endometrium after emptying the uterus, correction of immunological disorders with the aim of pregravid preparation in the future.

The aim of our study was to evaluate the immune status of women with non-viable pregnancy and the rationale for the use of immunomodulator Derinat in a complex rehabilitation of women after drug-induced abortion of non-viable pregnancy.

Rehabilitation of patients after medical abortion with the inclusion in the regimen of the drug Derinat improves the efficiency of traditional complex treatment and rehabilitation pathogenetically reasonable impact on the immunological status and regenerative-plastic disorders of the endometrium in patients with non-vital pregnancy.

The results of pipel biopsies demonstrate the full transformation of the endometrium and restoration of glands per unit area of biopsy in the group of women who received timely treatment with Derinat in the first menstrual cycle after drug-induced abortion of non-viable pregnancy.

Key words: non-vital pregnancy, drug-induced abortion, immunomodulator, repairing agent, Derinat.

Неразвивающаяся беременность – это комплекс патологических симптомов, включающих внутриутробную гибель плода (эмбриона), патологическую инертность миометрия и нарушения системы гемостаза [1,2]. В настоящее время она приобретает большое не только медицинское, но и социальное значение. На фоне сформировавшейся в Российской Федерации устойчивой тенденции снижения показателей воспроизводства населения неразвивающаяся беременность является потерей желанных деторождений. В связи с этим наиболее актуальными проблемами оказания медицинской помощи при данной патологии являются бережное опорожнение матки и полноценная, патогенетически обоснованная реабилитация женщин для последующей успешной беременности и реализации детородной функции.

В настоящее время исследователи рассматривают генез неразвивающейся беременности с мультифакториальных позиций: кли-

нико-эндокринологических, иммунологических, цитогенетических, морфофункциональных, инфекционных [1,3]. Одной из ведущих причин неразвивающейся беременности ранних сроков принято считать генетический фактор. Гибель эмбриона может быть обусловлена хромосомными аномалиями, генными мутациями, структурными нарушениями в генетической программе развития плаценты или наличием наследственной предрасположенности. В структуре этиологических факторов большую группу составляют анатомо-функциональные нарушения: миома и врождённые аномалии матки, истмико-цервикальная недостаточность, внутриматочные синехии. Иммунологические нарушения в большинстве случаев являются причиной или триггерами развития патологии имплантации и ранних сроках гестации. В I триместре среди иммунных факторов, приводящих к осложнениям и потере беременности, выделяют антифосфолипидный синдром, антитела к хорионическому гонадотропину, совме-

стимость супругов по антигенам HLA и изменения в клеточно-опосредуемом иммунном механизме, в частности дисбаланс в Т-хелперном звене, Th1/Th и секретируемых цитокинах [1,3,5]. В децидуальной оболочке матки при неразвивающейся беременности наблюдается увеличение содержания провоспалительных γ INF, IL-12 (продукт Т-хелперов 1-го типа) и снижение IL-10 (продукт Т-хелперов 2-го типа) цитокинов, обеспечивающих физиологическое течение гестации. Важнейшая роль в регуляции аутоиммунных реакций и силы иммунного ответа беременности принадлежит естественным регуляторным Т-лимфоцитам тимического происхождения, T_{reg} . Физиологическая беременность сопровождается увеличением их содержания в периферической крови и концентрацией в децидуальной оболочке. При неразвивающейся беременности эти механизмы нарушаются, содержание в крови T_{reg} не изменяется, отсутствует их накопление в децидуальной оболочке.

Бактериально-вирусная колонизация эндометрия является, как правило, следствием неспособности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма (системы комплемента, фагоцитоза) полностью элиминировать инфекционный агент [8]. В то же время возникает ограничение распространения местного иммунитета за счёт активации Т-лимфоцитов и макрофагов. В этих случаях возникает персистенция микроорганизмов, характеризующаяся привлечением в очаг хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, Т-хелперов, синтезирующих различные цитокины [5]. Повышенный синтез повреждающих цитокинов и снижение синтеза ростовых факторов способствуют аномальной инвазии и повреждению трофобласта на ранних сроках беременности [2,3]. Воздействие цитокинов состоит как в прямом поражающем действии на эмбрион, так и опосредованно через сосудистые реакции – повышение экспрессии молекул адгезии и тромбоз в микроциркуляторном русле, ведущие к отслойке и гибели плодного яйца.

В настоящее время установлено, что в основе патогенеза неразвивающейся беременности независимо от причин возникновения лежит хронический эндометрит. На Всемирном конгрессе акушеров-гинекологов в Куала-Лумпур (2006) был поставлен знак равенства между несостоявшейся беременностью и хроническим эндометритом. Состояние эндометрия играет важную роль в генезе невынашивания беременности независимо от наличия других этиологических факторов, образующих патологический

симптомокомплекс [3,4]. Морфофункциональной основой эндометрита при неразвивающейся беременности является комбинация двух патогенетических механизмов: хронического продуктивного воспаления (париетальный и базальный децитуиты) с местными изменениями гемостаза, реализующимися нарушениями рецептивности и циклической трансформации эндометрия. Для характеристики неполноценности эндометрия предложен термин «эндометриопатия», проявляющаяся снижением секреторной активности эпителиоцитов, ареактивностью к эстрогену и прогестерону, аутоиммунными нарушениями и в конечном итоге «тонким эндометрием» менее 7 мм в период «окна имплантации», не способным обеспечить физиологическое развитие беременности [3,5].

Таким образом, неразвивающаяся беременность представляет собой мультифакториальное заболевание, а современная концепция лечения предусматривает своевременную полноценную реабилитацию женщин, направленную на восстановление морфофункционального состояния эндометрия после опорожнения полости матки, коррекцию иммунологических нарушений с целью прегравидарной подготовки в последующем.

С данных позиций представляет интерес возможность использования иммуномодулятора и репаранта – раствора для инъекций – Деринат 15мг/мл ЗАО ФП «Техномедсервис» (ныне ООО «Иммуннолекс», Россия). Деринат, натрия дезоксирибонуклеинат, обладает иммуномодулирующим и иммунокорригирующим эффектом, стимулирует репаративные и регенераторные процессы [7], регулирует гемопоэз, существенно снижает чувствительность клеток к повреждающему агенту. Механизм иммуномодулирующего действия связывают со стимуляцией В-лимфоцитов и активацией Т-хелперов. Выявлено воздействие Дерината на иммунокомпетентные клетки через Toll-like рецепторы 9-го типа. Посредством этого рецепторного взаимодействия происходят активация иммунокомпетентных клеток, в частности макрофагов и дендритных клеток, и их модулирующее влияние на ход иммунного ответа. В процессе активирующего воздействия на фагоциты стимулируется синтез хемокинов, ангиобластных, фибробластных, эпидермальных факторов, активно участвующих в процессах репарации [6]. Многочисленными исследованиями доказано отсутствие мутагенного, тератогенного, эмбриотоксического, канцерогенного действий, аллергизирующих свойств, цитогенетических эффектов [3,4].

Целью исследования явились оценка иммунного статуса женщин с неразвивающейся беременностью и обоснование применения репаранта и иммунокорректора Деринат в комплексе реабилитационных мероприятий, проводимых у женщин после медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности.

Материал и методы

Под нашим наблюдением в течение полугода на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии №2 (ГБУЗ РБ ГКБ №8, Клиника БГМУ) находились 74 пациентки с установленным диагнозом неразвивающаяся беременность, которым было выполнено медикаментозное опорожнение полости матки. После данного медикаментозного вмешательства всем пациенткам было проведено стандартное клиничко-лабораторное обследование, включающее как общеклинические методы обследования, так и гинекологический осмотр (в зеркалах) и проведение бимануального исследования. В первый месяц восстановления менструального цикла после медикаментозного аборта неразвивающейся беременности женщинам проводился индивидуальный комплекс реабилитации, включающий противовоспалительную, гормональную терапию, физиотерапевтическое лечение, коррекцию иммунологических, метаболических процессов и восстановление биоценоза влагалища.

В зависимости от объема лечебных мероприятий пациентки были разделены на две группы.

Основную группу составили 33 женщины, реабилитация которых была дополнена иммуномодулятором и репарантом Деринат в виде раствора 15 мг/мл (по 5 мл внутримышечно) через 24-48 часов, на курс 10 инъекций. Во вторую группу (сравнения) вошла 41 пациентка, объем реабилитационных мероприятий которой не предусматривал терапию препаратом Деринат.

Возраст всех обследованных женщин колебался от 20 лет до 41 года при среднем значении $29,50 \pm 5,73$ года. Экстрагенитальная патология встречалась у 60 (81,1%) женщин с неразвивающейся беременностью. Обращает на себя внимание имеющаяся высокая частота экстрагенитальных инфекционных заболеваний, выявленных у 39,1% пациенток. Среди гинекологической патологии преобладали инфекции, передающиеся половым путем (25,6%) и воспалительные заболевания органов малого таза (18,9%). Аномалия развития матки, являющаяся одной из причин неразвивающейся беременности, была отмечена в 1

случае в виде седловидной матки. Анализ репродуктивной функции женщин показал, что число беременностей (с учетом настоящей беременности) колебалось от 1 до 10 при среднем показателе $2,79 \pm 1,75$. Большинство 54 (72,9%) пациентки были беременны повторно. Неблагоприятные исходы в виде ранних потерь (самопроизвольные выкидыши и неразвивающаяся беременность) отмечались у 22 (29,7%) женщин. У 2 (2,97%) пациенток в анамнезе имелась внематочная беременность. Обращает на себя внимание высокая частота внутриматочных вмешательств по поводу хирургического аборта – 48 (64,8%) наблюдений, в том числе у каждой пятой данное вмешательство было неоднократно. Медикаментозное прерывание предыдущей беременности проводилось 5 (6,7%) женщинам.

Срок гестации на момент осмотра колебался в пределах от 5 до 9 недель и в среднем составил $7,00 \pm 1,47$ недели. Длительность задержки плодного яйца в полости матки не превышала трех недель и в среднем была равна $2,40 \pm 0,49$ недели.

Всем пациенткам было проведено ультразвуковое исследование для констатации наличия критериев неразвивающейся беременности, данные представлены в табл. 1.

Таблица 1
Ультразвуковые критерии оценки беременности у женщин с неразвивающейся беременностью

Показатели	Количество обследованных (n = 74)	
	абс.	%
Несоответствие размеров плодного яйца сроку беременности	64	86,4
Деформация плодного яйца	20	27,0
Гибель плода	39	52,7
Анэмбриония I типа	24	32,4
Анэмбриония II типа	11	14,8
Изменения хориона (истончение, утолщение, кольцевидный)	14	18,9
Отсутствие желточного мешка	4	5,4
Отсутствие желтого тела	10	13,5

С целью оценки иммунного статуса у женщин с неразвивающейся беременностью и возможности применения репаративной и иммуномодулирующей терапии в комплексе реабилитационных мероприятий было обследовано 10 пациенток с неразвивающейся беременностью. Группу сравнения составили 10 женщин в первом триместре физиологической беременности, в последующем прерванной до доношенного срока. Критериями включения в иммунологическое обследование было отсутствие на момент обследования острых инфекционных заболеваний, а также отсутствие инфекционного, аутоиммунного и лимфопролиферативного иммунопатологических синдромов в анамнезе. Иммунологиче-

ское исследование проведено на базе лаборатории иммунофармакологии и иммунотоксикологии института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Оценку субпопуляционной структуры лимфоцитов осуществляли стандартным методом прямого двухпараметрического иммунофлюоресцентного окрашивания цельной крови. Данные анализировали в рамках программного обеспечения CellQuest (BD). Оценку пролиферативной активности лимфоцитов осуществляли с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ). Уровень сывороточных иммуноглобулинов классов G, M, A определяли стандартным методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов использовали традиционный латекс-тест. Для оценки интенсивности кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов использовали спонтанный и индуцированный НСТ-тесты в модификации, описанной Campbell и Douglas.

Опорожнение матки осуществлялось согласно рекомендациям ВОЗ. При первом визите пациентка получала 200 мг мифепристона. На втором визите через 24-48 часов – приём мизопростола, на третьем – через 14 дней проводились оценка клинической эффективности и УЗИ органов малого таза.

Восстановление менструальной функции после медикаментозного опорожнения полости матки при неразвивающейся беременности происходило через $32,1 \pm 1,2$ дня (30–35). Овуляторные циклы отмечались у 57 (77,0%) пациенток. При оценке эффективности медикаментозного аборта по данным ультразвукового исследования на 12-14-е сутки нормальное состояние эндометрия зарегистрировано у 38 (51,3%) женщин, толщина эндометрия в среднем составила $9,11 \pm 1,24$ мм.

Пайпель-биопсия эндометрия осуществлялась в позднюю пролиферативную (11-14 дни) и секреторную (21-23 дни) фазы следующего после лечения менструального цикла при наличии овуляции, подтверждённой ультразвуковым исследованием.

Статистическая обработка результатов произведена в рамках программного обеспечения Statistica для Windows (версия 6.0). Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели иммунного статуса женщин с неразвивающейся беременностью свидетельствуют о нарушениях физиологического баланса между врождёнными и адаптивными механизмами иммунитета.

Оценка субпопуляционной структуры лимфоцитов периферической крови продемонстрировала тенденцию к увеличению содержания всех субпопуляций лимфоцитов у женщин с физиологической беременностью. У пациенток с неразвивающейся беременностью отмечалось снижение абсолютного содержания CD3+CD8+ Т-лимфоцитов (антигенспецифические Т-супрессоры / цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), что согласуется с данными других исследователей [4]. Снижение содержания преимущественно CD3+CD8+ Т-лимфоцитов в периферической крови может косвенно свидетельствовать об избыточной миграции лимфоцитов в фетоплацентарную зону для реализации эффекторных функций. Напротив, процентное содержание CD16+CD56+ NK лимфоцитов имело тенденцию к нарастанию. По мнению ряда исследований других авторов повышение содержания CD16+CD56+ в периферической крови и эндометрии приводит к повышению концентрации провоспалительных цитокинов и снижению содержания регуляторных цитокинов [4]. При неразвивающейся беременности процентное содержание CD19+ В лимфоцитов статистически значимо не изменялось (результаты продемонстрированы в табл. 2).

Таблица 2

Структура основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови в группе женщин с физиологической и неразвивающейся беременностью

Показатели	Значение показателей, $M \pm m$	
	физиологическая беременность (n=10)	неразвивающаяся беременность (n=10)
Лимфоциты, %	$34,4 \pm 3,2$	$26,8 \pm 3,2^*$
Лимфоциты, 10 ⁹ кл/л	$2,30 \pm 0,14$	$1,80 \pm 0,19^{**}$
CD3+ Т лимфоциты, %	$72,0 \pm 1,6$	$68,5 \pm 2,2^*$
CD3+ Т лимфоциты, 10 ⁹ кл/л	$1,69 \pm 0,10$	$1,25 \pm 0,15^{**}$
CD3+CD4+ Т хелперы, %	$42,5 \pm 2,3$	$41,9 \pm 2,1$
CD3+CD4+ Т хелперы, 10 ⁹ кл/л	$1,00 \pm 0,08$	$0,77 \pm 0,11$
CD3+CD8+ЦТЛ/супрес., %	$25,9 \pm 1,7$	$24,5 \pm 2,1$
Абс. 10 ⁹ кл/л	$0,60 \pm 0,04$	$0,43 \pm 0,05^{**}$
CD3+CD4+/CD3+CD8+CD19+ В лимфоциты, %	$9,7 \pm 1,2$	$8,9 \pm 1,1$
Абс. 10 ⁹ кл/л	$0,22 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,02$
CD3-/CD16+CD56+ NK лц., %	$15,8 \pm 2,3$	$16,3 \pm 1,9$
Абс. 10 ⁹ кл/л	$0,39 \pm 0,08$	$0,28 \pm 0,04$

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой.

** Различия статистически значимы ($p < 0,05$) в сравнении с группой здоровых беременных женщин.

У женщин с неразвивающейся беременностью наблюдались неоднозначные изменения митогенного ответа лимфоцитов, оцениваемого индукцией растительными фитогем-агглютинами: РНА-Р (фасолевый лектин), ConA (конкавалин А-лектин) и PWM (митоген лаконоса). Так, митогенез при стимуляции

РНА-Р оставался на уровне такового в группе женщин с физиологической беременностью; индекс стимуляции при воздействии ConA и PWM возрастал. Также увеличивался и митогенный ответ лимфоцитов при стимуляции PWM. Таким образом, учитывая “спектр” активируемых митогенами популяций, можно предположить, что при неразвивающейся беременности имеет место снижение супрессорных воздействий преимущественно на CD4+ Т лимфоциты.

Уровень сывороточных иммуноглобулинов в изучаемых группах не имеет статистически значимых различий, результаты продемонстрированы в табл. 3.

Таблица 3
Уровни сывороточных иммуноглобулинов в исследуемых группах

Показатели	Физиологическая беременность (n=10)	Неразвивающаяся беременность (n=10)
IgG, г/л	1,72±0,27	1,83±0,18
IgM, г/л	1,59±0,12	1,95±0,08
IgA, г/л	2,24±0,42	1,87±0,12

В группе женщин с неразвивающейся беременностью наблюдались выраженные нарушения функциональных свойств нейтрофилов. Фагоцитарная активность нейтрофилов имела отчётливую тенденцию к снижению, была статистически значимо ниже таковой в группе женщин с физиологической беременностью. Наблюдалось резкое возрастание базального уровня кислородзависимого метаболизма, показатели которого, несмотря на значительную вариабельность, статистически значимо превышали таковые в группе женщин с физиологической беременностью. Полученные результаты можно интерпретировать как спонтанную гиперпродукцию активных форм кислорода нейтрофилами на фоне неадекватно низкой реактивности кислородзависимых бактерицидных систем. В этой связи следует подчеркнуть, что избыточная продукция реактивных интермедиатов кислорода нейтрофилами является пусковым фактором развития повреждения эндотелия как на местном, так и на системном уровне. Она приводит к гиперкоагуляции, а при беременности может привести к гемодинамическим расстройствам и нарушению микроциркуляции в фетоплацентарной зоне [3].

Таким образом, при неразвивающейся беременности выявлены патологические изменения иммунного статуса, проявляющиеся снижением содержания CD3+ Т-лимфоцитов (преимущественно CD3+CD8+ цитотоксических/супрессорных клеток) в периферической крови, уменьшением супрессии митотической активности лимфоцитов, снижением фагоци-

тарной активности нейтрофилов при резком нарастании спонтанной продукции активных форм кислорода. Данные изменения могут как следствием нарушения нейро-эндокринно-иммунных взаимодействий и продукции регуляторных белков фетоплацентарного комплекса, так и, возможно, быть одним из причинных факторов развития патологии имплантации. Следовательно, профилактика повторной потери беременности у данного контингента пациенток должна в обязательном порядке предусматривать полноценную реабилитацию, позволяющую прервать патологическую цепь иммунологических нарушений и активизировать репаративные процессы с целью восстановления анатомо-функционального состояния эндометрия.

Оценка эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у пациенток с применением 15мг/мл иммуномодулятора и репаранта Деринат проводилась при гистологическом исследовании пайпель-биоптатов эндометрия на 11-14-е и 21–23-е дни следующего после лечения менструального цикла при наличии овуляции, подтверждённой ультразвуковым исследованием.

На фоне проведённой комплексной реабилитации с применением препарата Деринат в первый менструальный цикл после опорожнения полости матки выявлялись признаки полноценной трансформации эндометрия. У пациенток основной группы эндометрий имел морфологические признаки, соответствующие поздней стадии фазы пролиферации (рис. 1).

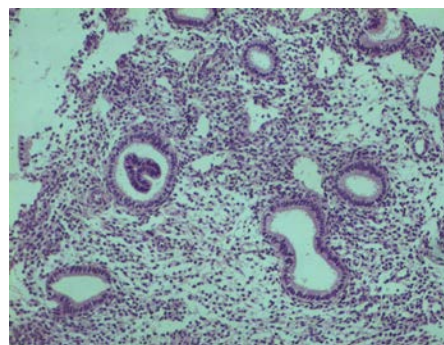


Рис. 1. Эндометрий на 11-й день менструального цикла у пациентки основной группы с применением 15 мг/мл препарата Деринат. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография ок.10, об. 10

Хорошо визуализировалась нежная ретикулярная строма с клетками, соединёнными друг с другом цитоплазматическими отростками. Железы округлой формы с псевдомногослойной эпителиальной выстилкой имели ровный апикальный край (рис. 2).

В группе сравнения в эти же сроки менструального цикла эндометрий характеризовался отставанием пролиферативных измене-

ний. Обращали на себя внимание менее выраженная извитость желёз эндометрия и менее отёчная, более плотная строма. Клетки стромы расположены в нежной ретикулярной петливой сети с достаточно крупными ядрами и узким ободком перинуклеарно расположенной цитоплазмы. При этом ретикулярная строма визуализировалась несколько хуже, чем у пациенток основной группы. Эпителиальные клетки были умеренной высоты с оптически чётким, ровным апикальным краем. Ядра желёз были расположены на разных уровнях, формируя псевдомногослойную эпителиальную выстилку, интенсивно окрашивались гематоксилином (рис. 3).

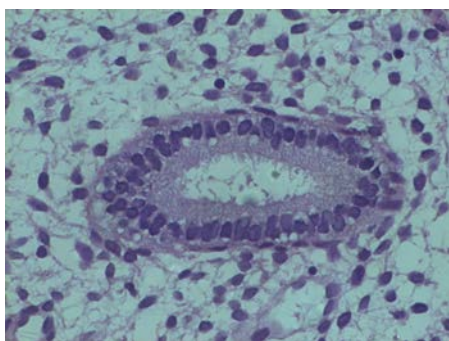


Рис. 2. Железа эндометрия на 11-й день менструального цикла у пациентки основной группы с применением 15 мг/мл препарата Деринат. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография ок.10, об. 40

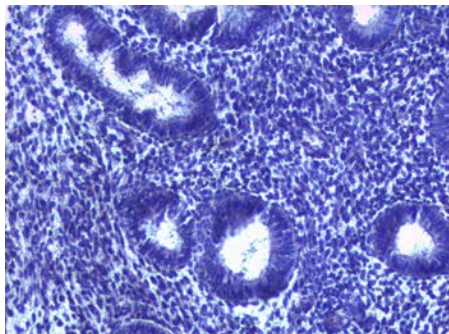


Рис. 3. Эндометрий на 11-й день менструального цикла у пациентки группы сравнения. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография ок.10, об. 10

Сравнительный анализ клеток функционального слоя эндометрия на 11–14-й дни менструального цикла у пациенток основной группы и группы сравнения не показал достоверных различий в высоте клеток желёз функционального слоя эндометрия. При этом отношение площади желёз эндометрия к площади биоптата на 11–14-й дни цикла было достоверно выше в основной группе на 12,1% ($p=0,04$). На 21–23-й дни цикла определение процентного отношения площади желёз эндометрия к площади биоптата также выявило достоверное уменьшение этого показателя в группе сравнения на 13,9% ($p=0,03$) (табл. 4). Высокий показатель числа желёз в единице

площади эндометрия у пациенток основной группы свидетельствует об эффективности репаративных свойств Дерината в восстановлении базального слоя эндометрия после эпизода неразвивающейся беременности и как следствие в сохранении камбиальных клеток, необходимых для образования железистой паренхимы функционального слоя эндометрия, данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Характеристика функционального слоя эндометрия		
Дни менструального цикла	Группа	
	основная (n=33)	сравнения (n=41)
Высота клеток, мкм		
11-14	15,2-18,9	16,3-19,1
21-22	13,3-15,4	13,8-15,2
Отношение площади желёз эндометрия к площади биоптата, %		
11-14	20,4±0,92* 19,3-21,7	18,2±0,67 17,2-19,1
21-22	23,1±0,64* 22,3-24,1	19,9±0,83 18,3-21,4

* Различие со значением в группе сравнения ($p < 0,05$).

На 21–22-й дни менструального цикла в основной и в группе сравнения железы эндометрия имели широкий просвет, в полости желёз определялось накопление эозинофильных масс – продуктов секреции. У части клеток апикальный край железистых клеток вследствие секреторных процессов был нечётким, размытым и имел зазубренный вид. В строме отмечались предецидуальные изменения: периваскулярно расположенные соединительно-тканые клетки были увеличены в размерах больше остальных, имели полигональные очертания (рис. 4). Но в группе сравнения децидуализация стромы была выражена более слабо, носила очаговый характер, было характерно отставание процессов секреторной трансформации эндометрия, отчётливо проявлялись признаки слабой интенсивности пролиферации желёз функционального слоя эндометрия.

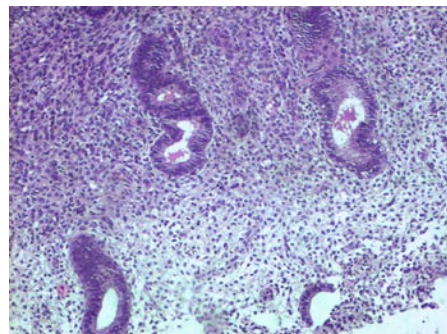


Рис. 4. Эндометрий на 21-й день менструального цикла у пациентки основной группы с применением 15 мг/мл препарата Деринат. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография ок. 10, об. 10

Таким образом, проведённое гистологическое исследование пайпель-биоптатов

эндометрия у пациенток основной и сравнительной групп демонстрирует имеющиеся преимущества морфологических показателей эндометрия у пациенток с неразвивающейся беременностью, у которых в комплекс реабилитационных мероприятий был включён иммунорепаративный Деринат. Определялись достоверные показатели эффективной регенерации и состоятельности эндометрия в виде адекватной его трансформации соответственно фазе менструального цикла, а также восстановление желёз в единице площади эндометрия.

Выводы

1. У женщин с неразвивающейся беременностью выявляются нарушения физиологического баланса между врождёнными и адаптивными механизмами иммунитета: резкое нарушение фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов, субпопуляци-

онной структуры Т-лимфоцитов и функциональных свойств лимфоцитов.

2. Реабилитация после медикаментозного прерывания беременности с включением в схему лечения препарата Деринат (15 мг/мл) позволяет повысить эффективность традиционного комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий патогенетически обоснованным воздействием на иммунологический статус и регенераторно-пластические нарушения эндометрия у пациенток с неразвивающейся беременностью.

3. Результаты пайпель-биопсии демонстрируют полноценную трансформацию эндометрия и восстановление желёз в единице площади биоптата в группе женщин, получивших своевременное лечение препаратом Деринат (15 мг/мл) в первый менструальный цикл после медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности.

Сведения об авторах статьи:

Ящук Альфия Галимовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Даутова Лилиана Анасовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Попова Елена Михайловна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Масленников Антон Васильевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Имельбаева Альбина Гайнулловна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммуно-гормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков / М.А. Левкович [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8/1. – С. 10-15.
2. Нарушение процессов ангиогенеза, апоптоза и пролиферации в тканях плодного яйца и эндометрии при неразвивающейся беременности в I триместре / Н.А. Семенцова [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. – № 3. – С. 11-16.
3. Семенцова, Н.А. Молекулярно-биологические механизмы формирования неразвивающейся беременности / Н.А. Семенцова, О.В. Зайратьянц, Ю.Н. Пономарева // Хирург. – 2013. – № 1. – С. 4-9.
4. Синчихина, С.П. Новые подходы в лечебной тактике при неразвивающейся беременности / С.П. Синчихина, Л.В. Степанян, О.Б. Мамиев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 20-26.
5. Weiping Gao. CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells and cytokines interact with estradiol in cases of missed abortion / Weiping Gao, Tinmei Chen // Experimental Therapeutic Medicin. – 2014. – № 7(2). – P. 417-422.
6. Филатов, О.Ю. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот / О.Ю. Филатов, О.В. Кашаева, Д.Ю. Бугримов, А.А. Климович // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7(16), № 4. – С. 385-390.
7. Клиническая эффективность агониста толл-подобного рецептора 9 при репарации после петлевой электроэксцизии шейки матки / Н.Н. Минаев [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – № 5. – С. 101-112.
8. Маршалов, Д.В. Связь внутрибрюшного давления и раневой инфекции в послеоперационном периоде у родильниц с ожирением / Д.В. Маршалов, Е.М. Шифман, И.А. Салов, А.П. Петренко // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 40-48.

УДК 616-006

© Коллектив авторов, 2017

Li Peng¹, Ildar R. Kabirov², Valentin N. Pavlov², Pengyu Guo¹,
Jiaqi Wang¹, Dayong Hou¹, Zhichao Wang¹, Wei Zhang¹, Wanhai Xu¹

INTRAOPERATIVE NEAR-INFRARED IMAGING FOR PRECISE RESECTION OF BLADDER CANCER BY $\alpha\text{V}\beta 3$ TARGETING FLUORESCENT AGENT

¹Harbin Medical University

²Bashkir State Medical University

Bladder cancer is one of the most common malignancies and contributes significantly to the overall human cancer burden. In order to solve the difficulties in the highly sensitive detection bladder cancer, detecting tumor residual and defining the margin of bladder tumor we use intraoperative fluorescence molecular imaging.

The study was to synthesize a targeting agent indocyanine green-arginine-glycine-aspartic acid which is integrin $\alpha\text{V}\beta 3$ -targeted, fast clearing near-infrared probes both in vitro and in vivo for bladder cancer Imaging-guided therapy. This targeted agent could be used for fast clearing hydrophilic near-infrared dye indocyanine green for detecting $\alpha\text{V}\beta 3$ receptor expressing tumor foci during operation and finishing imaging guided surgery, using preclinical in vivo mouse models. The indocyanine green was conjugated with the arginine-glycine-aspartic acid, the indocyanine green-arginine-glycine-aspartic acid was synthesized. The toxicity of indocyanine green-arginine-glycine-aspartic acid was measured by MTT assay.

The probes specificity was assessed in vitro and in vivo using the MB49 ($\alpha\text{V}\beta 3$ receptor high expressing) bladder cancer cell lines in mice models. Fast clearing Near-infrared probes conjugated with arginine-glycine-aspartic acid peptide targeting $\alpha\text{V}\beta 3$ receptor can be used for highly specific and sensitive detection of tumor lesions in vivo.

These preclinical findings with intraoperative optical imaging technique holds promise to offer more sensitive and accurate bladder cancer resection guidance and achieve better surgical outcomes in cancer patients.

Key words: Image-guided therapy, Near-infrared, Indocyanine green, Tumor targeting, Arginine-glycine-aspartic acid.

Bladder cancer (BC) is one of the most common malignancies and contributes significantly to the overall human cancer burden [1, 2]. In China, the incidence rate of BC reached 80.5 per 100,000 population and is still increasing [1]. Surgical intervention, such as transurethral resection (TUR) and radical cystectomy, is usually the first treatment for BC that has not spread to other parts of the body [3]. However, despite tremendous efforts have been made to optimize surgical strategies for better clinical outcomes, the recurrence rate of BC still remains high. The one-year recurrence rate is 15%-61%, and the five-year recurrence rate can reach up to 78% [4,5].

For early-stage non-muscle invasive BC (NMIBC), the minimally invasive cystoscopy guided TUR is preferred as the gold standard [4]. However, conventional white-light cystoscopy (WLC) suffers the difficulty in visualizing flat neoplasms and defining the exact margins of BC [6], which results in high risk of leaving tumor residual and high recurrence rate. Hexaminolevulinate (HAL) guided blue-light fluorescence cystoscopy (BLFC) has been confirmed for the increased detection of BC and reduced recurrence rates over WLC from long-term follow-up studies [7], but its false-positive rate is still 30% due to the low specificity of HAL [8]. Therefore, new fluorescent agents with high tumor specificity are highly desired for clinical practice in BC resection.

Recently, various near-infrared (NIR) fluorescent agents were reported in applications of

intraoperative imaging-guided tumor resection for both preclinical and clinical studies [9, 10]. The utilization of NIR spectrum (commonly defined as 650 to 900 nm) shows several inherent advantages for surgical guidance comparing with conventional visible light, such as high tissue penetration ability, no auto-fluorescence from normal tissue, high signal-to-background ratio, and no interference from operating room light [11-13]. Several studies demonstrated the NIR agent-based intraoperative imaging can effectively visualize micro-tumor foci with diameters less than 2 mm in liver cancer [14], breast cancer [15], ovarian cancer [16], etc. However, the NIR fluorescence imaging guided surgery for BC resection has not yet been deeply investigated.

In this study, we synthesized arginine-glycine-aspartic acid (RGD)-conjugated highly loaded indocyanine green (ICG) (ICG-RGD) as a small molecular fluorescent probe for tumor-specific intraoperative imaging in BC resection. RGD is a peptide ligand that specifically binds the integrin $\alpha\text{V}\beta 3$ [17, 18]. This integrin is overexpressed in various types of tumor [19-22] and plays a critical role in regulating tumor growth, metastasis, and angiogenesis [23, 24]. Therefore, it has been used as a molecular target for developing new tumor imaging approaches in clinical trials [25-27]. ICG is currently the one and only NIR fluorescent dye that is approved by the Food and Drug Administration (FDA) in both United States and China. The efficacy of the newly de-

veloped ICG-RGD was validated in subcutaneous and orthotopic BC models in mice using a special intraoperative NIR imaging system designed by our team (Fig. 1). The results revealed that the

ICG-RGD based NIR imaging strategy had a great promise in providing objective guidance to urological surgeons for precise resection of BC (Fig. 1).

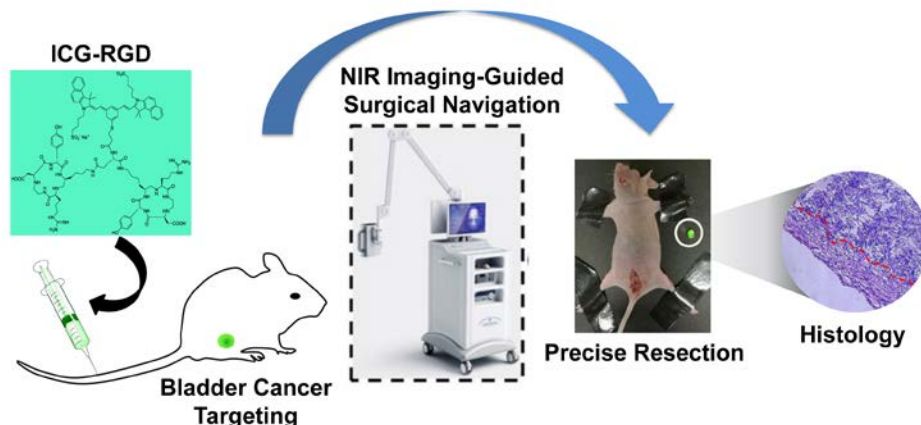


Fig. 1. A scheme showing the mechanism of ICG-RGD working in surgical navigation. ICG-RGD was synthesized and injected into the mice through tail vein. A home-made NIR guidance surgical navigation machine was applied to resect subcutaneous and orthotopic bladder tumor. The resected tissues were confirmed to be tumor tissues with negative tumor margin by histological analysis.

Materials and Methods

Synthesis and characterisation of ICG -RGD

We used EDC·HCl (2.8 mg) and NHS (1.5 mg,) in H₂O (0.5 ml) to excited ICG (10 mg). At room temperature, stirring for 3 h in dark surroundings, the solution was mixed with appropriate RGD dissolved in sodium borate buffer. The mixture was stirred at room temperature overnight in the dark. The intermediate product ICG-NHS was first confirmed by thin layer chromatography (TCL) and the crude product ICG-RGD was subsequently purified by filtration. The absorbance and fluorescence spectra of ICG-RGD were recorded on a UV-vis spectrophotometer and an NIR spectral system. The photoluminescence quantum yields of RGD-based NIR probes were calculated as follows: where QY is the quantum yield of RGD-based NIR probes; QY_s is the quantum yield of cypate; Au stand for the absorbance of cypate and RGD-based NIR probes at the excitation wavelength, respectively; and Fs, Fu are the integrated area of the cypate and RGD-based NIR probes under the fluorescence spectra, respectively. For stability analysis, the ICG-RGD (50 µg) was added to foetal bovine serum (FBS, 1 mL; Gibco, Australia), and its optical absorbance at 760 nm was monitored by UV-Vis spectroscopy (UV-2450; Shimadzu) at multiple time points for 48 h. An ICG in FBS control solution was also monitored for comparison.

Cell cytotoxicity assay

MTT was used to evaluate the cellular cytotoxicity of ICG-RGD. MB49 (mouse urothelial carcinoma cell line) cells were seeded into 96 well plates 10000 cells/well in 200 µL cell culture medium. 24 h after attachment, cells were washed by PBS and the medium was replaced by fresh medi-

um with different concentration of ICG-RGD. 24 h after incubation, cells were washed by PBS prior to incubation with 0.5 mg/L MTT in 100 µL medium for 4 h. Then the supernatant was removed, the insoluble formazan crystals were dissolved in 200 µL dimethyl sulfoxide, the absorbance was measured using a microplate reader at a wavelength of 490 nm.

Mouse models bearing subcutaneous BC and in vivo fluorescence imaging

All animals were purchased from the Vital River Laboratory Animal Technology Co. Ltd (China). All small animal experimental protocols were approved by the Institutional Animal Care and Ethics Committee of the Fourth Hospital of Harbin Medical University, and all the methods were carried out in accordance with the approved guidelines.

BALB/c nu/nu female mice (five weeks old) and mouse urothelial carcinoma cell line MB49 cells were used to establish the tumor xenografts. About 2×10^6 MB49 cells in 75 µL DMED cell culture medium were injected into the elbow-back region of each mouse. Tumor growth was observed daily and checked by magnetic resonance imaging (MRI) until it was appropriate for in vivo experiments. Six mice with tumor size reached 5 mm in diameter were selected and divided into two groups. ICG and ICG-RGD probe (150 µL, 0.2 mg/mL for all mice) were injected intravenously (IV) into mice in the two groups, respectively. Then, in vivo fluorescence images were acquired at multiple time points (0 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 3 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h, 36 h, 48 h) within the following 48 h using IVIS Spectrum Imaging System (PerkinElmer, USA) to access the ICG and ICG-RGD accumulation in tumors. For all imaging acquisitions, mice were anesthetized with a 3% isoflurane/air mixture.

Orthotopic BC model establishment

Mice were anesthetized with sodium pentobarbital and catheterized with modified IV catheter (size: 24 G). Then, the inner surface of the bladder was successively washed by HCl and NaOH to induce minor damage of epithelium cells. After that, it was washed with phosphate-buffered saline (PBS) to eliminate residual NaOH. Finally, we infused 100 μ L (1×10^7) MB49 cells and incubated them in the bladder for 2 h.

Magnetic resonance imaging

Diagnostic MRI scans (Aspect M3, Aspect Imaging, Israel) were performed to confirm the establishment tumor progression in BC mouse models. The input parameters were T1/T2 weighted spin echo sequences, slice thickness: 0.8-1mm, matrix: 256 $\times$ 256, window width: 19119, and window level: 9733.

NIR fluorescence imaging-guide surgery and residual verification

Mice with subcutaneous and orthotopic tumor implantation were injected with ICG-RGD through their tail veins 8 h before surgery. Then, they were euthanized, and the tumors were removed by a urinary surgeon under the guidance of a home-made intraoperative NIR imaging system. During the operation, the tumor residual was illuminated and visualized in real time, and then

gradually resected until the surgeon considered that R0 resection was achieved. Harvested tissue was subjected to NIR fluorescence microscopy and histological examination.

Statistics analysis

Data was analyzed using SPSS v.20 (IBM Software, USA). Data are presented as the means $\pm$ standard deviations (SDs) for experiments performed in triplicate. Two-tailed, independent two-sample t-tests were used to assess differences in fluorescence intensities and tumor-to-background ratios between groups. $P < 0.05$ indicated a significant difference.

Results and discussion

Synthesis and characterisation of ICG-RGD

The chemical formula and simulated three-dimensional structure of the synthetic small molecule ICG-RGD is illustrated in Fig. 2A and B. The absorbance and fluorescence spectra analysis indicated that ICG-RGD exhibited similar absorption and excitation peaks as the ICG at around 778 nm and 822 nm (Fig. 2C), respectively. The photoluminescence quantum yield was the same as ICG. Furthermore, it demonstrated excellent stability in foetal bovine serum (Fig. 2D). The absorbance only dropped by less than 10% within 48 h of continuous observation.

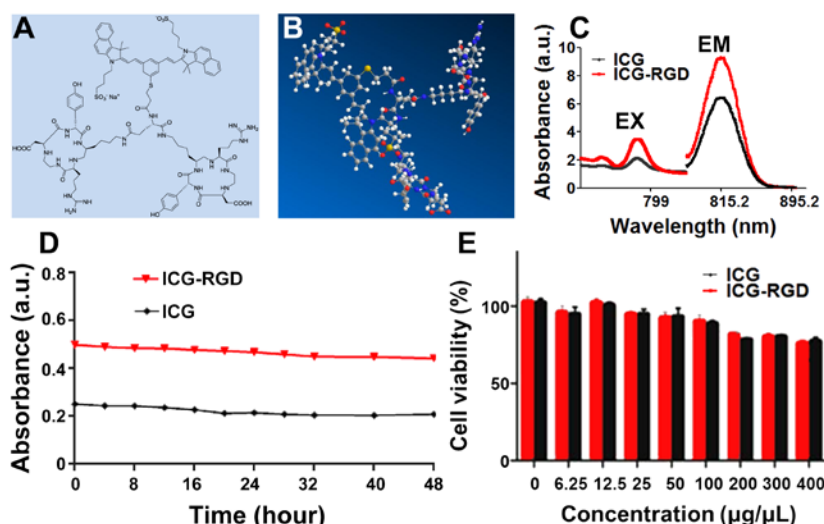


Fig. 2. Synthesis and characterisation of ICG-RGD. (A and B) The structure of ICG-RGD. (C) Visible absorption spectrum of ICG-RGD. (D) Absorbance at different time points. (E) MTT assay of ICG-RGD on MB49 cells at different time points.

In vitro ICG-RGD cytotoxicity and uptake

MTT assay was performed to access the ICG-RGD biocompatibility and ensure a safe dose that could be used in vivo. Fig. 2D demonstrates that ICG-RGD exhibited insignificantly different cytotoxicity comparing with ICG at all concentration levels ($P > 0.05$), and the cell viability was still over 80% when the concentration reached 400 μ g/ml. This suggested that ICG-RGD had comparable biosafety as the FDA ap-

proved ICG and could be used safely for in vivo NIR imaging.

With the conjugation of RGD peptide, the proposed fluorescent probe was designed to have better tumor cell targeting capability than the conventional ICG. Through a fluorescence microscope, ICG-RGD was found to be internalized by mouse urothelial carcinoma MB49 cells (Fig. 3A-C), while ICG was internalized much less (Fig. 3D-F), which validated our expectation.

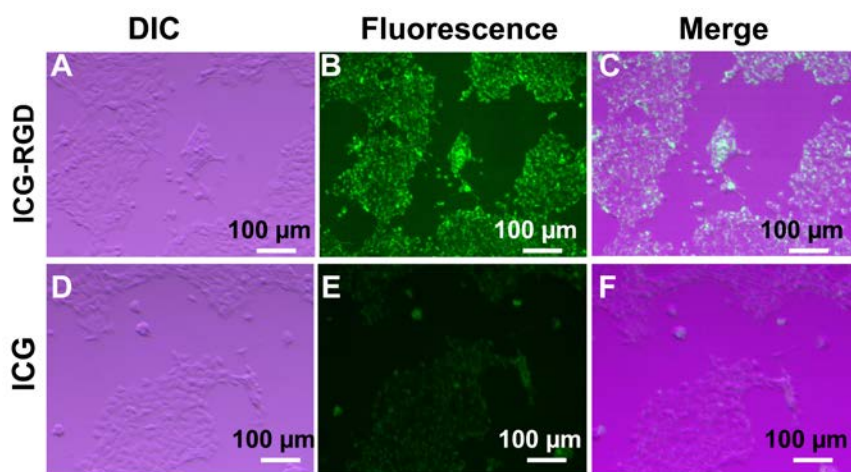


Fig. 3. DIC, fluorescent, and merged images after incubation with ICG-RGD (A-C) or ICG (D-F)

In vivo fluorescence imaging and ICG-RGD biodistribution

The subcutaneous BC-bearing nude mouse models were employed to validate the in vivo performance of ICG-RGD. Both T1 and T2 weighted MRI scans were performed as a diagnostic procedure for the tumor-bearing mice and

interpreted by an experienced radiologist and an urologist to ensure the model establishment was successful (Fig. 4A and B). Then, continuous fluorescence imaging was conducted in multiple observation of time-points to evaluate the tumor specificity of ICG-RGD in BC mouse models (Fig. 5).



Fig. 4. MRI identification of the subcutaneous tumor (A and B) or orthotopic bladder tumor (C and D)

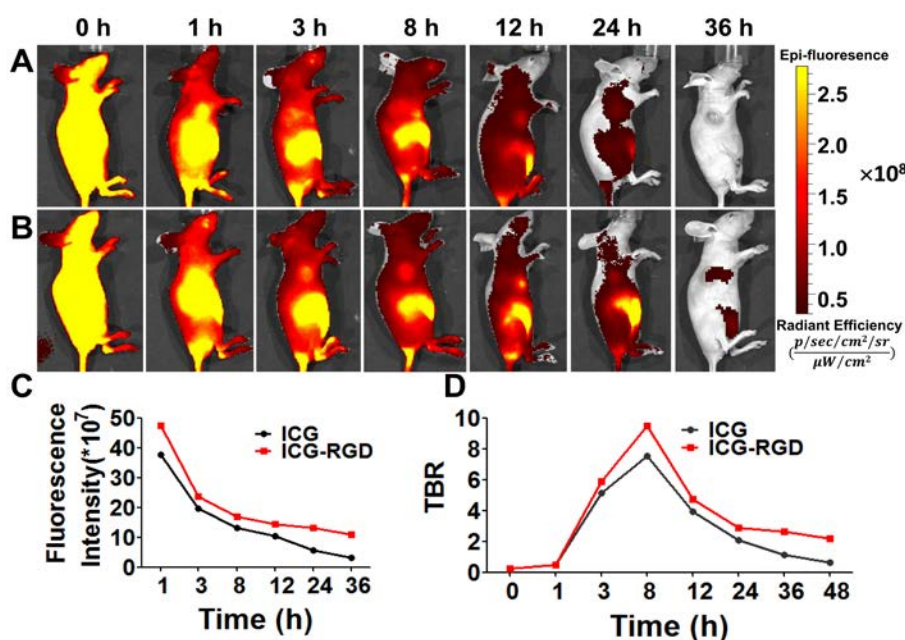


Fig. 5. In vivo fluorescence imaging and ICG-RGD biodistribution. (A-B) In vivo continuous observations (48 h) of bladder cancer xenografts after administration of ICG-RGD and ICG using IVIS. (C) Quantification of the fluorescence intensity at the tumour sites showing accumulation of ICG-RGD. (D) Comparison of TBR profiles of the two probes.

Figure 5A and B demonstrates that ICG-RGD exhibited better optical contrast in the tumor site (white arrows) than ICG from the 8 h time point onward. After the initial distribution period (< 3 h), there was a relatively higher accumulation in the tumor and abdominal areas than the rest of the body for both ICG and ICG-RGD, but 8 h later, ICG was excreted gradually from the liver and digestive system as expected, whereas the retention time of ICG-RGD inside tumor was at least 12 h longer. The quantitative comparison also confirmed that ICG-RGD provided better signal intensity and greater tumor-to-background ratio (TBR) in the tumor comparing with ICG in all time points (Fig. 5C and D), which implied its superior *in vivo* BC targeting ability. These *in vivo* continuous observations also suggested that the best surgical window

would be 8 h post-injection, because the TBR profile reached its peak at this time (maximum TBR, ICG-RGD vs. ICG: 9.9 ± 0.8 vs. 7.5 ± 0.7 , $P < 0.05$).

Intraoperative BC resection in subcutaneous BC mouse models.

The feasibility of ICG-RGD was validated through NIR imaging-guided resection of BC in subcutaneous mouse models (Fig. 6). This process was conducted by using a home-made NIR imaging system (Fig. 1). The system was originally developed for the intraoperative navigation of sentinel lymph node (SLN) biopsy in breast cancer surgeries, which adopted ICG for pinpointing SLN during the operation [28]. Since the proposed ICG-RGD shared the similar excitation and emission spectra with ICG, the system was very suitable for BC surgeries using ICG-RGD.

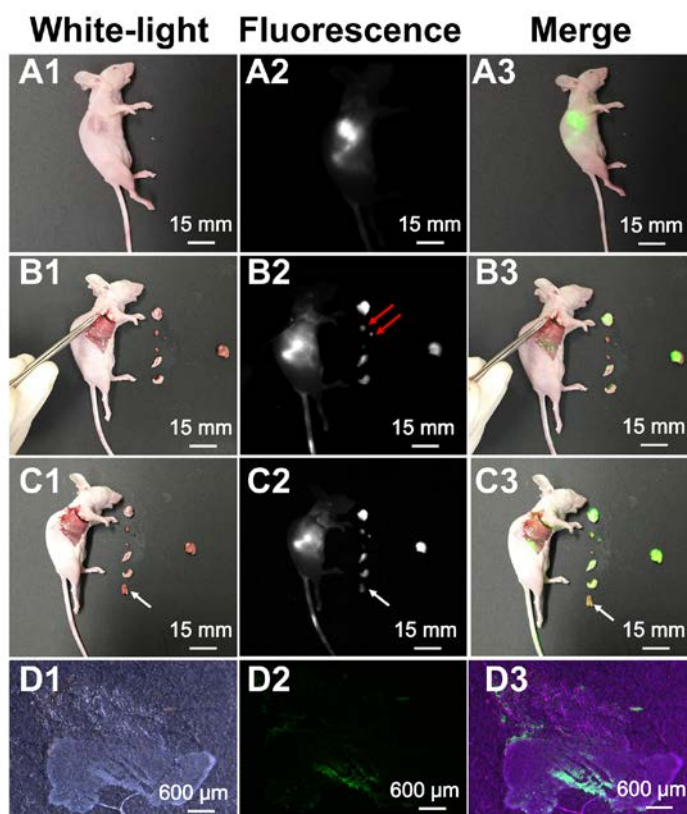


Fig. 6. Intraoperative tumor margin definition and tumor residual detection under NIR imaging guidance. (A1-A3) The tumor was illuminated with very high optical contrast. (B1-B3) the tumor tissue was gradually removed by the surgeon. The red arrow shows the residual tumor tissue between 1mm and 2mm. (C1-C3) All tumor residual was removed by a surgeon. The white arrow shows a residual tumor tissue pinpointed by the tweezers under the guidance of NIR imaging. (D1-D3) The excised tissue specimen was validated in the NIR fluorescence microscopy

Eight hours after the tail vein injection of ICG-RGD (0.2 mg/mL, 150 μ L), the tumor was illuminated with very high optical contrast (Fig. 6A1-A3). Then, the tumor tissue was gradually removed by the surgeon, and the excised pieces were placed right next to the mouse (Fig. 6B1-B3). Suspected residuals were effectively recognized during the operation, and those with the sizes between 1 mm to 2 mm can also be accurately located and resected (Fig. 6B2, red arrows). To

validate the accuracy of the tumor margin definition using ICG-RGD, the surgeon deliberately resected a piece of tissue containing both fluorescent and non-fluorescent regions (Fig. 6C1-C3, white arrows). Specimen slices were then taken from this tissue and observed under NIR fluorescence microscopy to identify the region with high ICG-RGD accumulation (Fig. 6D1-D3). After that, the high accumulation area was stained with H&E for histological analyses. Notably, there were also

fluorescence emitting from the abdominal part of the mouse after opening up the skin (Fig. 6B3 and C3), but they were likely to be the excreted ICG-RGD inside the intestine.

Intraoperative BC resection in orthotopic BC mouse models

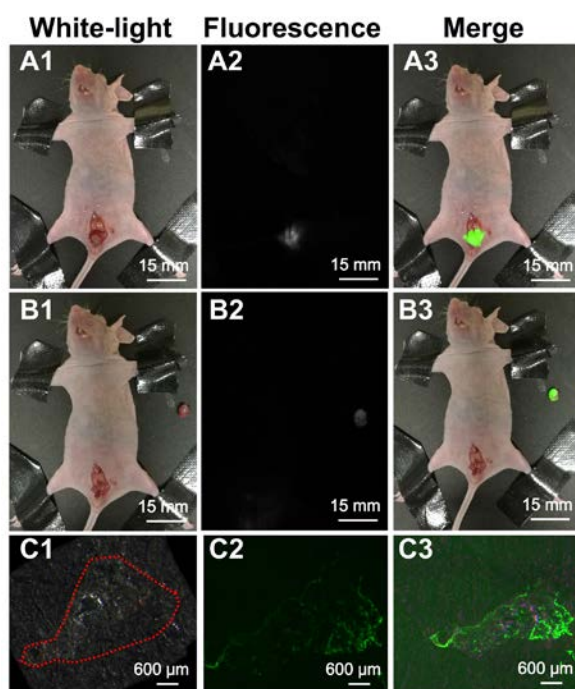


Fig. 7. Intraoperative detection of orthotopic MB49 bladder cancer under NIR imaging guidance. (A1-A3) NIR images exhibited an excellent optical contrast of the tumor. (B1-B3) The tumor tissue was removed under the imaging guidance (C1-C3). The excised tissue specimen was validated in the NIR fluorescence microscopy

NIR fluorescence imaging-guided BC surgery was also conducted in orthotopic mouse models. The mice were firstly scanned by MRI and interpreted by a radiologist and an urologist to verify the tumor growth in bladders (Fig. 4C and D). Then, their bladders were exposed 8 h post the IV injection of ICG-RGD (0.2 mg/mL, 150μL) (Fig. 7). Different from the subcutaneous tumor model, the orthotopic bladder tumor was far away from the liver and intestines, thus there was no interference of the fluorescent signal from the excreted ICG-RGD in the digestive system. The real-time NIR images exhibited an excellent optical contrast of the tumor (Fig. 7A1-A3), and the surgeon easily removed the tumor tissue under the imaging guidance (Fig. 7B1-B3). The excised tissue specimen was again validated in the NIR fluorescence microscopy (Fig. 7C1-C2), which clearly showed the distribution of ICG-RGD in the tissue.

Histological analysis

Frozen sections were deliberately obtained from the boundary regions between tumor and adjacent normal tissues indicated by NIR fluorescent images, and then stained with H&E. The results confirmed that the surgeon indeed found the tumor boundary in both subcutaneous (Fig. 8A and B) and orthotopic mouse models (Fig. 8C and D) under the guidance of NIR fluorescence imaging.

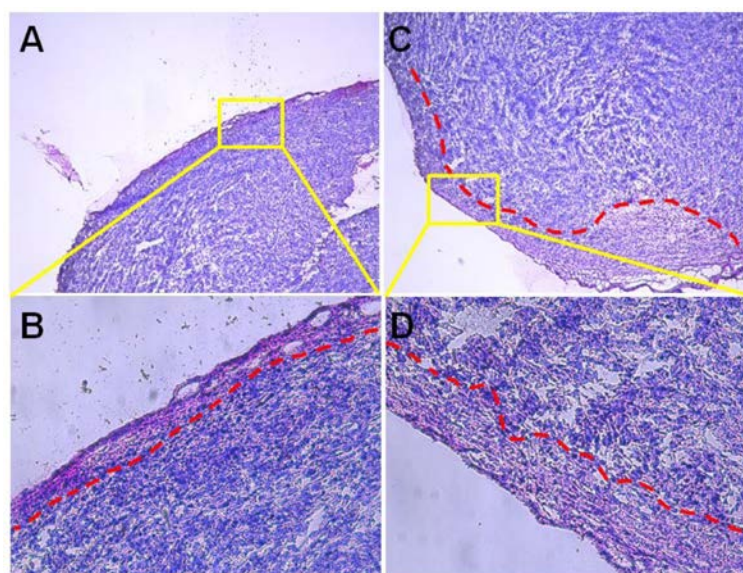


Fig. 8. Histological analysis of the resected tumor tissues. (A and B) HE staining of subcutaneous tumor tissue. (C and D) HE staining of orthotopic tumor tissue. Red dotted line means the tumor margin

In this study, we developed a NIR small molecule probe that conjugated RGD and ICG for tumor-specific intraoperative imaging in BC resection. The feasibility of the proposed ICG-RGD was evaluated through in vitro cellular and in vivo xenograft experiments. ICG-RGD based fluorescence imaging-guided surgeries were con-

ducted on subcutaneous and orthotopic mouse models, which demonstrated the efficacy of using the tumor targeting probe to achieve objective and accurate BC resection.

Optical imaging technologies have already been widely applied in BC surgeries. Conventional WLC and HAL based BLFC are both valu-

able clinical tools in minimally invasive TUR for NMIBC. However, randomized clinical trials and meta-analysis suggested that they still suffer from limited sensitivity and specificity in guiding surgeons to achieve precise BC resection [29-32], which is generally considered to be the reason of high postoperative recurrence rate. Therefore, we synthesized the ICG-RGD probe that combined the NIR fluorescent dye (ICG) for better sensitivity, as well as the integrin $\alpha_v\beta_3$ receptor targeting peptide (RGD) for better specificity. Both components have been used in clinical applications, thus the proposed small molecule probe exhibited excellent biocompatibility and have great potential for clinical translations.

Comparing with ICG, ICG-RGD demonstrate improved tumor cell specificity (Fig. 3). The in vivo biodistribution imaging showed that the maximum TBR of using ICG-RGD was as high as 9.9 ± 0.8 , which was significantly better than using ICG (Fig. 5). Furthermore, the intraoperative imaging-guided BC surgeries demonstrated that the proposed probe can effectively help surgeons to locate the tumor, define tumor margin, and continuously check whether there were tumor residuals during the operation. Because of the high sensitivity of NIR imaging, tumor micro-residuals with the size between 1 to 2 mm were successfully visualized and removed (Fig. 6), and this was achieved with the similar field of view as a clinical operation ($15 \times 15 \text{ cm}^2$). All these revealed the benefits of using ICG-RGD in BC surgery and implied its great potential for clinical translations.

One more extra finding was that the excised tissues still exhibited great NIR fluorescence contrast between suspected tumor region and its adjacent normal tissue. This can also guide surgeons or pathologists to take out cryo-sections from the right location, rather than cutting specimens randomly for histology analysis. This may further save the operation time in real clinical applications. The NIR imaging system we employed in

this study was designed for open surgeries, but various endoscopic NIR imaging systems have been reported in treatment of different types of cancer [32-34]. The efficacy of using ICG-RGD and NIR fluorescence cystoscopy for TUR of BC in minimally invasive operation still needs sufficient instrumentation development and comprehensive in vivo investigations, which may be presented in our future studies.

Conclusion

In conclusion, we construct a tumor specific probe, ICG-RGD, and demonstrate that it can effectively help surgeons to achieve precise resection of bladder tumor in animal models during NIR fluorescence imaging-guided surgeries. We believe this technique is promising and holds great potential for clinical translations in the future.

Author contributions

Wanhai Xu conceived and designed the experiments; Li Peng, Ildar R. Kabirov, and Pengyu Guo performed the experiments; Dayong Hou, Wei Zhang and Valentin N. Pavlov contributed materials and analysis tools; Jiaqi Wang and Zhichao Wang analyzed the data; Li Peng, Ildar R. Kabirov wrote the paper.

Acknowledgments

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China under Grant Nos. 81270022, 81227901, 61231004, 81501540, 61671449, 61501462; the Strategic Priority Research Program from Chinese Academy of Sciences under Grant No. XDB02060010; the Beijing Municipal Science & Technology Commission under Grant No. Z161100002616022; Balb/c nude mice were purchased from Vital River Laboratory Animal Technology Co. Ltd (China). All small animal experimental protocols were approved by the Institutional Animal Care and Ethics Committee of the Fourth Hospital of Harbin Medical University, and all the methods were carried out in accordance with the approved guidelines.

Authors:

Li Peng – PhD student of urology department of The Fourth Hospital of Harbin Medical University. Address: Harbin, Heilongjiang 150081, P. R. China. E-mail: 15636152446@163.com

Ildar R. Kabirov – PhD student of urology department of The Fourth Hospital of Harbin Medical University, assistant of Urology Department of Bashkir State Medical University. Address: 450008, Ufa, Lenina str., 3. E-mail: ildarkabirov@gmail.com.

Valentin N. Pavlov – Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, President of Bashkir State Medical University. Address: 450008, Ufa, Lenina str., 3. E-mail: Pavlov@bashgmu.ru.

Pengyu Guo – PhD student of urology department of The Fourth Hospital of Harbin Medical University. Address: Harbin, Heilongjiang 150081, P. R. China. E-mail: guo_peng_yu@sina.com

Jiaqi Wang – MD student of urology department of The Fourth Hospital of Harbin Medical University. Address: Harbin, Heilongjiang 150081, P. R. China. E-mail: 346290658@qq.com

Dayong Hou – MD student of urology department of The Fourth Hospital of Harbin Medical University. Address: Harbin, Heilongjiang 150081, P. R. China. E-mail: 1301385343@qq.com

Zhichao Wang – PhD student of urology department of The Fourth Hospital of Harbin Medical University. Address: Harbin, Heilongjiang 150081, P. R. China. E-mail: wangzhch1987@126.com

Wei Zhang – MD student of urology department of The Fourth Hospital of Harbin Medical University. Address: Harbin, Heilongjiang 150081, P. R. China. E-mail: 1207920028@qq.com

Wanhai Xu – Professor, vice-president of The Fourth Hospital of Harbin Medical university, Chief of urology department of The Fourth Hospital of Harbin Medical University. Address: Harbin, Heilongjiang 150081, P. R. China. E-mail: xuwanhai@163.com

REFERENCES

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J: Cancer statistics in China, 2015. *Ca-cancer J Clin.* 2016, 66(2):115–132.
- Voltaggio L, Cimino Mathews A, Bishop JA, Argani P, Cuda JD, Epstein JI, Hruban RH, Netto GJ, Stoler MH, Taube JM: Current concepts in the diagnosis and pathobiology of intraepithelial neoplasia: A review by organ system. *Ca-cancer J Clin.* 2016, 66(5):408–436.
- Dalbagni G: Bladder cancer: Restaging TUR reduces recurrence and progression risk. *Nat. Rev. Neurol.* 2010, 7(12):649–650.
- Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E, Sylvester RJ, Kaasinen E, Böhle A, Palou RJ: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur. Urol.* 2008, 54(2):303–314.
- Pan Y, Volkmer JP, Mach KE, Rouse RV, Liu JJ, Sahoo D, Chang TC, Metzner TJ, Kang L, Van dRM: Endoscopic molecular imaging of human bladder cancer using a CD47 antibody. *SCI Transl. Med.* 2014, 6(260):e524.
- Witjes JA, Moonen PM, Ag VDH: Comparison of hexaminolevulinate based flexible and rigid fluorescence cystoscopy with rigid white light cystoscopy in bladder cancer: results of a prospective Phase II study. *Eur. Urol.* 2005, 47(3):319–322.
- Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, Sofras F, Malmström PU, Riedl C, Jocham D, Conti G, Montorsi F, Arentsen HC: Hexaminolevulinate-Guided Fluorescence Cystoscopy in the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Review of the Evidence and Recommendations. *Eur. Urol.* 2010, 57(4):607–614.
- a ASM, Hannes Penkoff MD, Elfriede Dajc-Sommerer MD, Andreas Zumbraegel MD, Lorenz Hoeltl MD, Michael Scholz MD, Claus Riedl MD, Josef Bugelnig MD, Alfred Hobisch MD, Maximilian Burger MD: Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy †. *Cancer* 2011, 117(5):938–947.
- Saccomano M, Dullin C, Alves F, Napp J: Preclinical evaluation of near infrared (NIR) fluorescently labeled Cetuximab as a potential tool for fluorescence guided surgery. *Int. J Cancer* 2016, 139(10):2277–2289.
- Vahrmeijer AL, Hutteman M, Jr VDV, Cj VDV, Frangioni JV: Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013, 10(9):507–518.
- Garciaallende PB, Glatz J, Koch M, Tjalma JJ, Hartmans E, Symvoulidis P, Dam GMV, Nagengast WB, Ntziachristos V: Towards clinically translatable NIR fluorescence molecular guidance for colonoscopy. *Biomed. Opt. Express* 2014, 5(5):78–92.
- Wada H, Hyun H, Vargas C, Gravier J, Park G, Gioux S, Frangioni JV, Henary M, Choi HS: Pancreas-Targeted NIR Fluorophores for Dual-Channel Image-Guided Abdominal Surgery. *Theranostics* 2015, 5(1):1.
- Liang X, Shang W, Chi C, Zeng C, Wang K, Fang C, Chen Q, Liu H, Fan Y, Jie T: Dye-conjugated single-walled carbon nanotubes induce photothermal therapy under the guidance of near-infrared imaging. *Cancer Lett.* 2016, 383(2):243–249.
- Zeng C, Shang W, Wang K, Chi C, Jia X, Fang C, Yang D, Ye J, Fang C, Tian J: Intraoperative Identification of Liver Cancer Microfoci Using a Targeted Near-Infrared Fluorescent Probe for Imaging-Guided Surgery. *Sci. Rep.* 2016, 6:21959.
- Hill TK, Kelkar SS, Wojtynek NE, Soucek JJ, Payne WM, Stumpf K, Marini FC, Mohs A: Near Infrared Fluorescent Nanoparticles Derived from Hyaluronic Acid Improve Tumor Contrast for Image-Guided Surgery. *Theranostics* 2016, 6(13):2314–2328.
- Lee JY, Thawani JP, Pierce J, Zeh R, Martinez-Lage M, Chanin M, Venegas O, Nims S, Learned K, Keating J: Intraoperative Near-Infrared Optical Imaging Can Localize Gadolinium-Enhancing Gliomas During Surgery. *Neurosurgery* 2016, 79(6):1.
- Chen H, Niu G, Wu H, Chen X: Clinical Application of Radiolabeled RGD Peptides for PET Imaging of Integrin $\alpha v \beta 3$. *Theranostics* 2016, 6(1):78–92.
- Wang Y, Xiao W, Zhang Y, Meza L, Tseng H, Takada Y, Ames JB, Lam KS: Optimization of RGD containing cyclic peptides against $\alpha v \beta 3$ integrin. *Mol. Cancer Ther.* 2016, 15(2), 232–240.
- Leblanc R, Lee SC, David M, Bordet JC, Norman DD, Patil R, Miller D, Sahay D, Ribeiro J, Clézardin P: Interaction of platelet-derived autotaxin with tumor integrin $\alpha v \beta 3$ controls metastasis of breast cancer cells to bone. *Blood* 2014, 124(20):3141–3150.
- Lópezrodríguez V, Galindosarco C, García-pérez FO, Ferroflores G, Arrieta O, MÁ Á: PET-Based Human Dosimetry of the Dimeric $\alpha v \beta 3$ Integrin Ligand 68Ga-DOTA-E-[c(RGDfK)]₂, a Potential Tracer for Imaging Tumor Angiogenesis. *J Nucl. Med.* 2015, 57(3).
- Oudart JB, Doué M, Vautrin A, Brassart B, Sellier C, Dupontdeshorgue A, Monboisse JC, Maquart FX, Brassartpasco S, Ramont L: The anti-tumor NC1 domain of collagen XIX inhibits the FAK/ PI3K/Akt/mTOR signaling pathway through $\alpha v \beta 3$ integrin interaction. *Oncotarget* 2015, 7(2):1516–1528.
- Ma P, Yu H, Zhang X, Mu H, Chu Y, Ling N, Xing P, Wang Y, Sun K: Increased Active Tumor Targeting by An $\alpha v \beta 3$ -Targeting and Cell-Penetrating Bifunctional Peptide-Mediated Dendrimer-Based Conjugate. *Pharm. Res.* 2016, 34(1):1–15.
- Schnell O, Krebs B, Wagner E, Romagna A, Beer AJ, Grau SJ, Thon N, Goetz C, Kretzschmar HA, Tonn JC: Expression of integrin $\alpha v \beta 3$ in gliomas correlates with tumor grade and is not restricted to tumor vasculature. *Brain Pathol.* 2008, 18(3):378–386.
- Lorger M, Hynes RO: Activation of Tumor Cell Integrin $\alpha v \beta 3$ Controls Angiogenesis and Metastatic Growth in the Brain. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106(26):10666–10671.
- Schmieder AH, Winter PM, Williams TA, Allen JS, Hu G, Zhang H, Caruthers SD, Wickline SA, Lanza GM: Molecular MR imaging of neovascular progression in the Vx2 tumor with $\alpha v \beta 3$ -targeted paramagnetic nanoparticles. *Radiology* 2013, 268(2):470–480.
- Terry SY, Abiraj K, Frielink C, van Dijk LK, Bussink J, Oyen WJ, Boerman OC: Imaging integrin $\alpha v \beta 3$ on blood vessels with 111In-RGD2 in head and neck tumor xenografts. *J Nucl. Med.* 2014, 55(2):281.
- Wenk CH, Ponce F, Guillermet S, Tenaud C, Boturny D, Dumy P, Watrelot-Virieux D, Carozzo C, Josserand V, Coll JL: Near-infrared optical guided surgery of highly infiltrative fibrosarcomas in cats using an anti- $\alpha v \beta 3$ integrin molecular probe. *Cancer Lett.* 2013, 334(2):188.
- Chi C, Zhang Q, Mao Y, Kou D, Qiu J, Ye J, Wang J, Wang Z, Du Y, Tian J: Increased precision of orthotopic and metastatic breast cancer surgery guided by matrix metalloproteinase-activatable near-infrared fluorescence probes. *Sci. Rep.* 2015, 5(4):562–564.
- Daneshmand S, Schuckman AK, Bochner BH, Cookson MS, Downs TM, Gomella LG, Grossman HB, Kamat AM, Konety BR, Lee CT: Hexaminolevulinate blue-light cystoscopy in non-muscle-invasive bladder cancer: review of the clinical evidence and consensus statement on appropriate use in the USA. *Nat Rev. Urol.* 2014, 11(10):589–596.
- Witjes JA, Babjuk M, Gontero P, Jacqmin D, Karl A, Kruck S, Mariappan P, Palou RJ, Stenzl A, Van VR: Clinical and Cost Effectiveness of Hexaminolevulinate-guided Blue-light Cystoscopy: Evidence Review and Updated Expert Recommendations. *Eur. Urol.* 2014, 66(5):863–871.
- Liu JJ, Droller MJ, Liao JC: New Optical Imaging Technologies for Bladder Cancer: Considerations and Perspectives. *J Urology* 2012, 188(2):361.
- Kosaka N, Mitsunaga M, Longmire MR, Choyke PL, Kobayashi H: Near infrared fluorescence-guided real-time endoscopic detection of peritoneal ovarian cancer nodules using intravenously injected indocyanine green. *Int. J Cancer* 2011, 129(7):1671–1677.
- Ali T, Choyke PL, Kobayashi H: Endoscopic molecular imaging of cancer. *Future Oncol.* 2015, 9(10):1501–1513.
- Tummers QR, Verbeek FP, Prevoo HA, Baeten AE, Baeten CL, Frangioni JV, Cj VDV, Vahrmeijer AL: First experience on laparoscopic near-infrared fluorescence imaging of hepatic uveal melanoma metastases using indocyanine green. *Surg. Innov.* 2014, 22(1):20–25.

Shujun Feng¹, Wenjing Pan¹, Ye Jin¹,
Elena S. Kapora², Jianhua Zheng¹, Indira V. Sakhautdinova²
**MIR-25 IS UP-REGULATED IN OVARIAN CANCER
AND PROMOTES CELL PROLIFERATION AND MOTILITY**

¹Harbin Medical University, Harbin, China

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Ovarian cancer (OC) is a major cancer-related mortality among women. Recent studies showed that many microRNAs (miRNAs) were dysregulated and involved in tumorigenesis of OC. The present study investigated the role of miR-25 in the development and progression of OC. The expression of miR-25 was increased in OC tissues and cell lines. Inhibition of miR-25 remarkably suppressed proliferation, migration, and invasion of OC cells. Large tumor suppressor 2 (LATS2), a tumor suppressor, was confirmed to be a direct target of miR-25 in OC cells. Moreover, restoration of LATS2 significantly attenuated the oncogenic effects of miR-25. Together, our data suggest an oncogenic role of miR-25 in OC, and a potentially novel diagnostic and therapeutic target for OC treatment.

Key words: ovarian cancer; miR-25; proliferation; migration; invasion.

Ovarian cancer (OC) is one of the most frequent gynecologic malignancies in women [1]. Epithelial ovarian cancer (EOC) accounts for approximately 90% of ovarian cancer, including serous adenocarcinoma, endometrial adenocarcinoma, and clear cell carcinoma [2]. Despite advances in the diagnosis and chemotherapy of this cancer, the 5-year survive rate is still poor [3]. Therefore, it is urgent to explore novel diagnostic targets for EOC.

MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs which bind to the 3'-untranslated region (3'-UTR) of target mRNAs and inhibit gene expression via cleaving target mRNA or repressing mRNA translation [4]. MiRNAs have been involved in a wide range of biological processes, including proliferation, differentiation, migration, invasion, and angiogenesis [5, 6]. Aberrantly altered expression of miRNAs have been found in several cancers including OC, and many miRNAs have been identified as prognostic markers for some cancers [7, 8]. In OC, miRNAs act as either oncogenes or tumor suppressor [9,10]. MiR-25 has been found to be increased in OC, however, its detailed role remains unclear [11].

In this study, we found that miR-25 was increased in OC tissues and cell lines. Inhibition of miR-25 led to a reduction of cell growth and motility. We further identified large tumor suppressor 2 (LATS2), a tumor suppressor, to be a direct target of miR-25 in OC, and miR-25 functioned as an oncogene partially by targeting LATS2.

Materials and methods

OC tissues, cell lines, and transfection

18 paired malignant OC tissues and normal ovarian tissues were collected in the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Written informed consent was obtained from each patient, and this work was approved by the Ethics Committee of the First Affiliated Hospital

of Harbin Medical University. Collected tissues were immediately frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C before RNA isolation.

Human ovarian cancer cells (OVCAR3, SKOV3, ES-2) and the human normal ovarian epithelial cell line (HOSE) were obtained from ATCC. Cells were maintained in RPMI-1640 medium supplemented with 10% FBS at 37 °C in a humidified chamber containing 5% CO₂. Cells were plated ~24 h prior to transfection. Transient transfection was performed using Lipofectamine 2000 reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) according to the manufacturer's protocol.

RNA isolation and quantitative real time PCR (qRT-PCR)

Total RNA was isolated using Trizol (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). MiRNAs were isolated from OC tissues and cell lines using All-in-One microRNA extraction kits and measured using All-in-One miRNA qRT-PCR Detection Kit (GeneCopoeia, Carlsbad, CA, USA). The qRT-PCR experiments were performed using SYBR Green Reagents (TaKaRa, Tokyo, Japan) on ABI Prism 7700 system (ABI, Foster City, CA, USA). LATS2 primer: sense 5'-TCCTGCCACGACTTATTC-3', 5'-GTGCCCCGATTCATTAGC-3'. GAPDH primer: sense 5'-GAAGGTGAAGGTCCGAGTC-3', 5'-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3'. Primers for miR-25 and U6 were obtained from GeneCopoeia (Carlsbad, CA, USA). Expression of miR-25 was normalized with U6, and LATS2 was normalized with GAPDH. The expression was quantified using the 2-ΔΔCt method.

Plasmids and luciferase activity assay

MiR-25 and the control mimics or inhibitors were purchased from RiboBio (Guangzhou, China). The LATS2 cDNA clone was obtained from Origene (Rockville, MD, USA), and subsequently subcloned into pcDNA3 vector (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). The 3'-UTR of LATS2 which contains potential binding sites of miR-25 was amplified

using the following primers: sense 5'-CCCTCGAGCATCGCTTTCAATAGGCT-3', antisense 5'-TTGCGGCCGCACAGCCACATCATCACCT-3'. The PCR product was subcloned into psiCHECK2 vector (Promega, Madison, WI, USA) within XhoI/NotI restriction sites. Mutant was created by mutating the seed regions of the miR-25 binding sites via a fast mutation kit (NEB, Ipswich, Canada).

For the luciferase activity assay, HEK293 cells were grown in 24-well plates and co-transfected with miR-25 or control (miR-NC) mimics and wild type (WT) or mutated (Mut) psi-Check2-LATS2-3'-UTR. Luciferase activity was examined 48 h after transfection using the Dual-Luciferase reporter assay system (Promega, Madison, WI, USA) with an LB 960 Centro XS3 luminometer (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA). Renilla luciferase activity was normalized to firefly luciferase activity.

Proliferation assays

5000 SKOV3 cells were seeded in 96-well plates and transfected with 100nM mimics, further incubated for 72 h following transfection. Cell proliferation was examined every 24 h using a CCK-8 assay kit (Beyotime, Shanghai, China).

In vitro migration and invasion assays

Cell migration and invasion assays were determined using transwell insert chambers. 1×10^5 transfected SKOV3 cells were resuspended in 200- μ l RPMI-1640 medium, and placed into the upper chamber with or without Matrigel. RPMI-1640 with 10% FBS was added to the lower chamber as the chemoattractant. Cells were incubated for 24, cells remaining on the upper surface of membrane were carefully removed. Cells which migrated or invaded through the

membrane were fixed with 4% polyoxymethylene and stained with 0.2% crystal violet, imaged and counted under an inverted microscope (Olympus, Tokyo, Japan).

Western blot

Proteins were extracted using RIPA buffer (Beyotime, Shanghai, China) with protease inhibitors. Equal amounts of protein samples were separated by 10% SDS-PAGE, and then electrotransferred to PVDF membranes (Millipore, Billerica, MA, USA). After blocking, the membranes were immunoblotted overnight at 4 °C with primary antibodies, followed by HRP-conjugated secondary antibodies at 37°C for 1 h. Signals were detected using an ECL system. The intensity was determined using Image J software.

Statistical analysis

Data were expressed as mean $\pm$ SD. The differences were analyzed using two-sided Student t test or ANOVA using SPSS 16.0 software. Mann Whitney test was used in statistical analysis of tissue samples. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results and discussion

1. miR-25 was increased in OC tissues and cell lines

To determine the expression of miR-25 in OC, 18 paired human OC and normal ovarian tissues were subjected to qRT-PCR. The expression of miR-25 was elevated in OC tissues compared to the normal ovarian counterparts (Fig. 1A). Furthermore, the expression of miR-25 in OC cell lines was also detected. The expression of miR-25 was elevated in three OC cell lines (OVCAR3, SKOV3, ES-2), compared with the human normal ovarian epithelial cell line, HOSE (Fig. 1B).

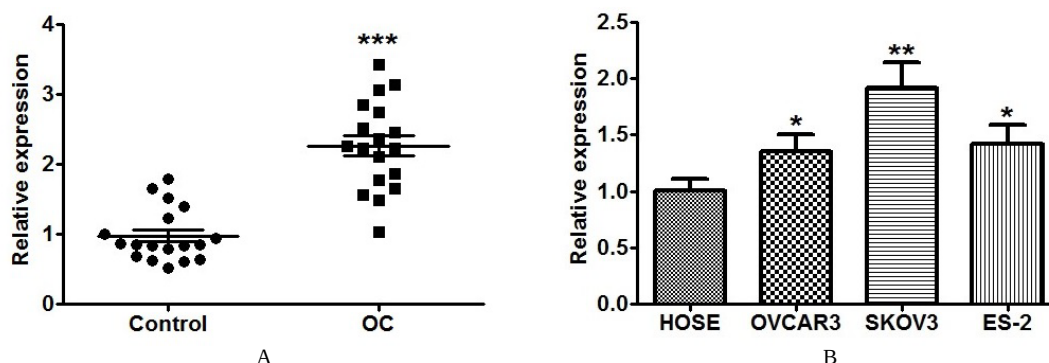


Fig. 1. miR-25 increased in OC tissues and cell lines: A - relative expression levels of miR-25 in 18 paired human OC and normal ovarian tissues measured by qRT-PCR; B - relative expression levels of miR-25 in three OC cell lines (OVCAR3, SKOV3, ES-2) and the human normal ovarian epithelial cell line (HOSE) were measured by qRT-PCR. U6 was used as an internal control. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ compared with control group

2. Inhibition of miR-25 suppressed proliferation and motility of OC cells

We further investigated the effects of miR-25 on proliferation and motility in OC cells. SKOV3 cells were transfected with miR-25 or

control inhibitors (anti-miR-25, anti-miR-NC respectively) (Fig. 2A). CCK-8 assay was used to determine proliferation of SKOV3 cells, and the results showed that inhibition of miR-25 expression by inhibitors significantly suppressed prolifer-

eration of SKOV3 cells (Fig. 2B). Similarly, in vitro migration and invasion assays found that inhibition of miR-25 substantially suppressed the

motility abilities of SKOV3 cells (Fig. 2C, D). These data suggest that inhibition of miR-25 suppressed proliferation and motility of SKOV3 cells.

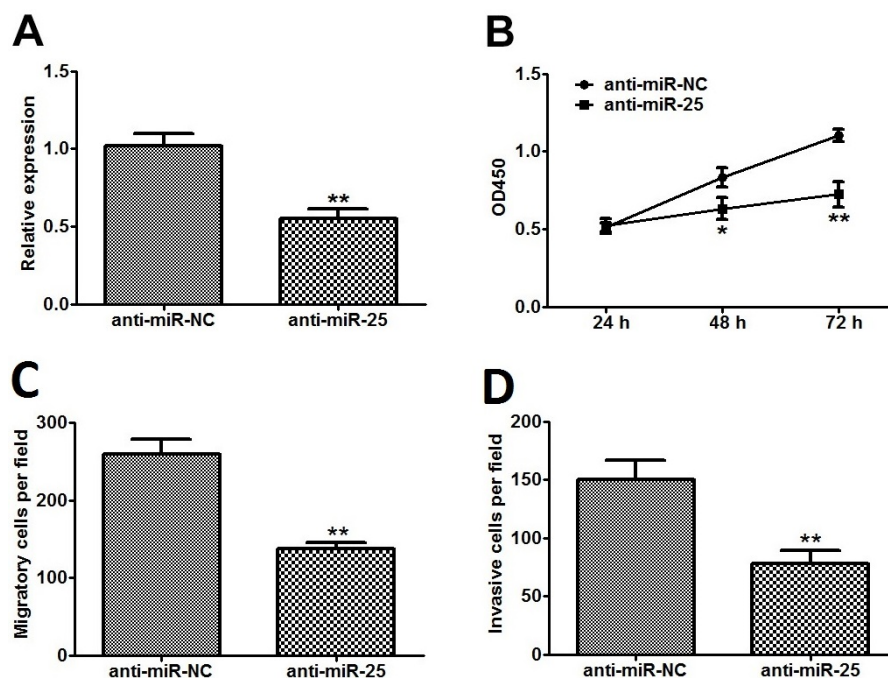


Fig. 2. Inhibition of miR-25 suppressed proliferation and motility of OC cells: A – SKOV3 cells were transfected with miR-25 or control inhibitors (anti-miR-25, anti-miR-NC respectively), and the expression of miR-25 was measured by qRT-PCR; B – CCK-8 assay was performed to examine proliferation of SKOV3 cells at different time points; C – in vitro migration and D – invasion assays were used to determine the motility abilities of SKOV3 cells. Experiments were performed in triplicate. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with control group

3. *LATS2* was a direct target of *miR-25* in OC cells

Bioinformatics analysis using TargetScan 6.2 showed that *LATS2* contains a potential binding sites of miR-25 (Fig. 3A). To confirm *LATS2* as a target and regulated by miR-25 in OC cells, wild type (WT) *LATS2* 3'-UTR and the mutant (Mut) were cloned into luciferase reporter vec-

tors, and luciferase activity assay was performed. The results showed that miR-25 significantly suppressed WT but not Mut luciferase activity (Fig. 3B). Furthermore, overexpression of miR-25 significantly reduced *LATS2* protein level in SKOV3 cells (Fig. 3C). Together, these results suggest that *LATS2* is a target of miR-25 in OC cells.

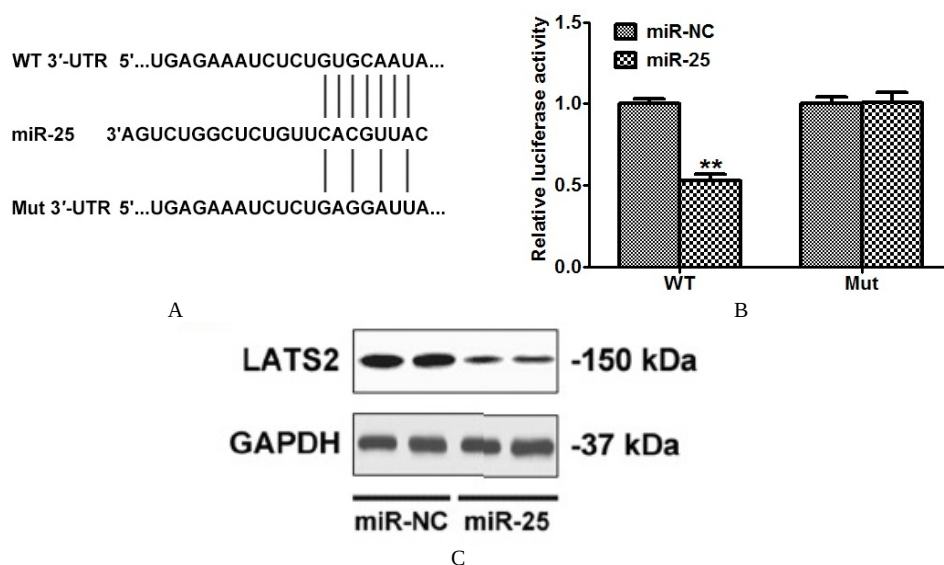


Fig. 3. *LATS2* was a direct target of miR-25 in OC cells: A – the putative binding sequences of miR-25 in the 3'-UTR of *LATS2*; B – HEK293 cells were co-transfected with miR-25 or miR-NC with wild type (WT) or mutated (Mut) 3'-UTR of *LATS2*. Relative luciferase activity was assayed; C – SKOV3 cells transfected with miR-25 or miR-NC, and Western blot was used to detect the protein level of *LATS2*. GAPDH was used as control. Experiments were performed in triplicate. ** $P < 0.01$ compared with control group

4. *miR-25 acted as an oncogene by targeting LATS2*

We next tested whether restoration of LATS2 could reverse the oncogenic effects of miR-25 on OC cells. CCK-8, in vitro migration and invasion assays all showed that restoration of LATS2 significantly reversed the oncogenic effects of miR-25 on SKOV3 cells (Fig. 4A-C). The effect of pcDNA-LATS2 was determined by qRT-PCR (Fig. 4D). These data suggest that miR-25 acted as an oncogene by targeting LATS2.

In this study, we showed that miR-25 was increased in OC tissues and cell lines. Inhibition of miR-25 markedly suppressed OC cell growth and motility. Moreover, we demonstrated that LATS2 was a direct target of miR-25 in OC cells, and restoration of LATS2 expression attenuated the oncogenic function of miR-25 in OC cells. These findings suggest that miR-25 may function as a novel oncogene in OC and contribute to tumor progression of OC.

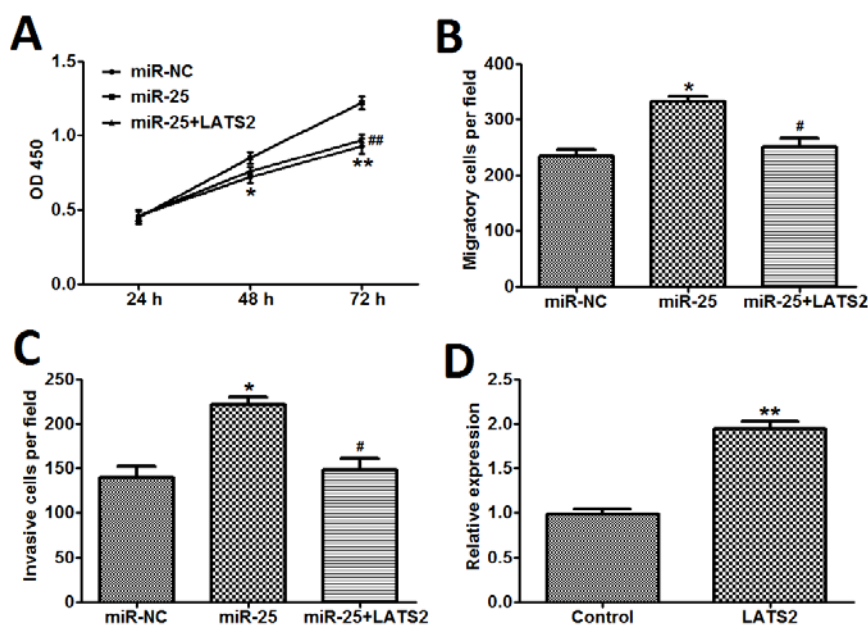


Fig. 4. miR-25 acted as an oncogene by targeting LATS2: A – SKOV3 cells were co-transfected with miR-25 and pcDNA-LATS2 or the vector, CCK-8 assay was performed to examine proliferation of SKOV3 cells at different time points; B - In vitro migration and C - invasion assays were used to determine the motility abilities of SKOV3 cells; D – SKOV3 cells transfected with pcDNA-LATS2 or vector, and qRT-PCR was used to detect the mRNA level of LATS2. GAPDH was used as control. Experiments were performed in triplicate. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with control group. # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ compared with miR-25 group

Increasing evidence has revealed that miRNAs are key regulators of protein coding genes involved in various cancers, including human OC. Recent studies showed a direct link between miRNAs and OC. For instance, Pecot CV et al. reported that miR-200 inhibited angiogenesis and induced vascular normalization in several tumors through direct and indirect mechanisms partially via targeting interleukin-8 [12]. Wang S et al. showed that elevation of miR-203 was associated with advanced progression and poor prognosis in EOC [13]. Here we showed that miR-25 played an oncogenic role in OC. MiR-25 belongs to the miR-92a family, which includes miR-25, miR-92a-1/2, and miR-363. Aberrant expression of miR-92a family was found in multiple cancers, and the dysregulation of miR-92a family was associated with tumorigenesis and tumor development [14]. Zhao H et al. reported that miR-25 was increased in gastric cancer, and suppressed gastric cancer development and pro-

gression by targeting reversion-inducing-cysteine-rich protein with kazal motifs (RECK) [15]. Xu X et al. found that miR-25 promoted migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells [16]. In OC, Wang X et al. reported that miR-25 was increased in OC, and elevated expression of miR-25 was associated with poor prognosis of EOC [11]. Zhang H et al. also found that miR-25 promoted OC cell proliferation by targeting B-cell lymphoma 2 interacting mediator of cell death (Bim) [17]. Our data further explored the oncogenic role of miR-25 in OC via targeting LATS2.

LATS2 is a member of the LATS tumor suppressor family, and is located in human chromosome 13q11-12 [18]. The LATS family plays an essential role in mediating Hippo (Hpo) growth inhibitory signaling [19]. LATS2 is involved in a variety of cellular processes, including proliferation, angiogenesis, apoptosis, migration and invasion [20-22]. For example, Dai X et

al. reported that LATS1/2 phosphorylated angiominin suppressed F-actin binding, cell migration, and angiogenesis [21]. LATS2 has been reported to be decreased, and act as a tumor suppressor in various cancers, including breast cancer, lung cancer, and hepatocellular carcinoma [23-25]. LATS2 has been found to be regulated by many miRNAs, including miR-93, miR-181b, and miR-195 [24-26]. Here, we showed that miR-

25 promoted OC cell growth and motility partially by targeting LATS2.

Taken together, our data provide novel evidence that miR-25 negatively regulated LATS2 expression and promoted OC cell growth and motility, suggesting that the overexpression of miR-25 may be a potential therapeutic biomarker for OC and provide a potential therapeutic strategy for OC treatment.

Authors:

Shujun Feng – Professor of Obstetrics and Gynecology Department, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Address: Harbin, Heilongjiang 150000, China.

Wenjing Pan – Professor of Obstetrics and Gynecology Department, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Address: Harbin, Heilongjiang 150000, China.

Ye Jin – PhD student of Obstetrics and Gynecology Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Address: Harbin, Heilongjiang 150001, China.

Elena S. Kapora – assistant of Department of obstetrics and gynecology №1 of Bashkir State Medical University, PhD student of Obstetrics and Gynecology Department, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Address: Harbin, Heilongjiang 150000, China.

Jianhua Zheng – Professor, Chief of Obstetrics and Gynecology Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Address: Harbin, Heilongjiang 150001, China. E-mail: jhua_zheng@163.com.

Indira V. Sakhautdinova – Doctor of medical Sciences, Professor, Chief of the Department of obstetrics and gynecology №1 of Bashkir State Medical University. Address: 450008, Ufa, Lenina str. 3. E-mail: bgmu.ag@yandex.ru.

REFERENCES

- Current status of gynecological cancer in China / K. Kim [et al.] // *J Gynecol Oncol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 72-76.
- Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2012 / DH Suh [et al.] // *J Gynecol Oncol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 66-82.
- Siegel, R. Cancer statistics, 2013 / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* – 2013. – Vol. 63. – P. 11-30.
- microRNA-181a has a critical role in ovarian cancer progression through the regulation of the epithelial-mesenchymal transition / A. Parikh [et al.] // *Nat Commun.* – 2014. – Vol. 5. – P. 2977.
- Kentwell, J. Noncoding RNAs in Endocrine Malignancy / J Kentwell, JS Gundara, SB Sidhu // *Oncologist.* – 2014. – Vol. 19(5). – P. 483-491.
- Alsaleh, G. Characterization of MicroRNAs and Their Targets / G. Alsaleh, JE Gottenberg // *Methods Mol Biol.* – 2014. – Vol. 1142. – P. 55-63.
- MicroRNA-23b is an independent prognostic marker and suppresses ovarian cancer progression by targeting runt-related transcription factor-2 / W. Li [et al.] // *FEBS Lett.* – 2014. – Vol. 588(9). – P. 1608-1615.
- The role of miR-148a in gastric cancer / J Xia [et al.] // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 140(9). – P. 1451-1456.
- microRNA206 overexpression inhibits cellular proliferation and invasion of estrogen receptor alphapositive ovarian cancer cells / S Li [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1703-1708.
- MiR-26a promotes ovarian cancer proliferation and tumorigenesis / W. Shen [et al.] // *PLoS One* 9. – 2014. – e86871.
- MicroRNA-25 expression level is an independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer / X Wang [et al.] // *Clin Transl Oncol.* – 2014. – Vol. 16. – P. 954-958.
- Tumour angiogenesis regulation by the miR-200 family / CV Pecot [et al.] // *Nat Commun.* – 2013. – Vol. 4. – P. 2427.
- Upregulation of microRNA-203 is associated with advanced tumor progression and poor prognosis in epithelial ovarian cancer / S Wang [et al.] // *Med Oncol.* – 2013. – Vol. 30. – P. 681.
- Prognostic Implications for High Expression of MiR-25 in Lung Adenocarcinomas of Female Non-smokers / FX Xu [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15. – P. 1197-1203.
- MiR-25 promotes gastric cancer cells growth and motility by targeting RECK / H Zhao [et al.] // *Mol Cell Biochem.* – 2014. – Vol. 385. – P. 207-213.
- MicroRNA-25 promotes cell migration and invasion in esophageal squamous cell carcinoma / X. Xu [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2012. – Vol. 421. – P. 640-645.
- MiR-25 regulates apoptosis by targeting Bim in human ovarian cancer / H Zhang [et al.] // *Oncol Rep.* – 2012. – Vol. 27. – P. 594-598.
- Structure, expression, and chromosome mapping of LATS2, a mammalian homologue of the Drosophila tumor suppressor gene *lats/warts* / N Yabuta [et al.] // *Genomics.* – 2000. – Vol. 63. – P. 263-270.
- Yu, T. Evidence for a tumor suppressor role for the large tumor suppressor genes LATS1 and LATS2 in human cancer / T Yu, J Bachman, ZC Lai // *Genetics.* – 2013. – Vol. 195. – P. 1193-1196.
- Serum deprivation inhibits the transcriptional co-activator YAP and cell growth via phosphorylation of the 130-kDa isoform of Angiominin by the LATS1/2 protein kinases / JJ Adler [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013. – Vol. 110. – P. 17368-17373.
- Phosphorylation of angiominin by Lats1/2 kinases inhibits F-actin binding, cell migration, and angiogenesis / X Dai [et al.] // *J Biol Chem.* – 2013. – Vol. 288. – P. 34041-34051.
- Visser, S. LATS tumor suppressor: a new governor of cellular homeostasis / S. Visser, X. Yang // *Cell Cycle.* – 2010. – Vol. 9. – P. 3892-3903.
- Down-regulation of LATS1 and LATS2 mRNA expression by promoter hypermethylation and its association with biologically aggressive phenotype in human breast cancers / Y Takahashi [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 1380-1385.
- MiR-93 enhances angiogenesis and metastasis by targeting LATS2 / L. Fang [et al.] // *Cell Cycle.* – 2012. – Vol. 11. – P. 4352-4365.
- MiR-195 regulates cell apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells by targeting LATS2 / X Yang [et al.] // *Pharmazie.* – 2012. – Vol. 67. – P. 645-651.
- Xia, Y. MicroRNA-181b promotes ovarian cancer cell growth and invasion by targeting LATS2 / Y Xia, Y Gao // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2014. – Vol. 447(3). – P. 446-451.

А.Г. Галеева¹, Ф.Х. Камилов¹, О.М. Капулер², Г.В. Шумихина³
**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
ЖИВОТНЫХ В ОБЛАСТИ ВНУТРИДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ
ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГИАЛУРОНАНА**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ЗАО «Косметологическая лечебница», г. Уфа

³ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Ижевск

В последние годы инъекционные и косметологические средства на основе гиалуронана нашли широкое применение. Спектр исследований биологических функций и механизмов действия гиалуронана и его фрагментов расширяется, однако имеющиеся данные об их фармакологических эффектах касаются в основном визуализируемых клинических результатов.

Целью исследования явилась оценка гистологических изменений ткани кожи экспериментальных животных при внутридермальном введении препарата нативного высокомолекулярного гиалуронана. Препарат вводили внутридермально мезотерапевтической техникой самкам крыс зрелого возраста. С помощью гистологических методов исследования кожи в области инъекции (окраска гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, по Маллори, по Хейлу и импрегнация серебра по Фу-ту) показано, что в первые дни развивается невыраженный воспалительный ответ ткани с отёком и диффузной инфильтрацией клеточными элементами, преимущественно макрофагами. В последующие дни (7-, 21-е сутки) обнаруживаются пролиферация фибробластических клеток, усиление биосинтеза коллагена и гликозаминогликанов.

Ключевые слова: гиалуронан, внутридермальное введение, гистологическая структура кожи, пролиферация фибробластов, биосинтез коллагена.

A.G. Galeeva, F.Kh. Kamilov, O.M. Kapuler, G.V. Shumikhina
**MORPHOLOGICAL CHANGES OF SKIN OF EXPERIMENTAL ANIMALS
IN THE AREA OF INTRADERMAL INJECTION
OF HIGH-MOLECULAR HYALURONAN**

In recent years hyaluronan-based injectable and cosmetological products have been widely used. The spectrum of investigation of biological functions and mechanisms of action of hyaluronan and its fragments is widening, but existing evidence about their pharmacological properties refer mainly to visualized clinical results.

The study aimed to evaluate histological changes of tissue of skin at experimental animals during intradermal injection of native high-molecular hyaluronan. It was intradermally injected by mesotherapy technique to females of mature rats. It is shown by histological methods of skin research in the area of injection (coloring by a hematoxylin and eosine, according to Van-Gizona, Mallori, Hale and a silver impregnation according to Foote) that in the first days we can observe not expressed inflammatory tissue reaction with edema and diffuse infiltration by cellular elements, mainly macrophages. The next days (the 7th, 21st days) showed proliferation of fibroblastic cells, increase of biosynthesis of collagen and glycosaminoglycan.

Key words: hyaluronan, intradermal injection, histological structure of skin, proliferation of fibroblasts, collagen biosynthesis.

Гиалуронан (гиалуронозная кислота) с протеогликанами и гликопротеинами составляет основное вещество экстрацеллюлярного матрикса, которое обеспечивает его биохимические функции, образуя высокогидрофильную среду, и является своеобразной интегрирующей субстанцией [10]. Гиалуронан участвует в формировании сети коллагеновых волокон, адгезии клеток соединительной ткани и матрикса, образует перицеллюлярный слой, влияет на миграцию, апоптоз клеток, пролиферацию фибробластов и эндотелиальных клеток, обладает противовоспалительными свойствами и способствует регенерации тканей [12-15].

Важное значение гиалуронан имеет для состояния кожи, в которой обнаруживается около 50% общего его содержания в организме [5]. С возрастом содержание гиалуронана в коже подвергается перераспределению со значительным снижением в дерме [14,16], что является одной из причин клинических про-

явлений инволюционных изменений кожи. Старение кожи сопровождается снижением количества фибробластов, угнетением их пролиферативных свойств и функциональной активности [3].

Уникальные физико-химические свойства, физиологическая роль и биосовместимость гиалуронана привлекли внимание специалистов эстетической медицины, в результате инъекционные и косметологические средства на его основе нашли широкое применение [2,12,15]. Спектр исследований биологических функций и механизмов действия гиалуронана и его фрагментов расширяется, однако имеющиеся данные об их фармакологических эффектах касаются в основном визуализируемых клинических результатов.

Цель исследования – оценить гистологические изменения ткани кожи экспериментальных животных при внутридермальном введении препарата нативного высокомолекулярного гиалуронана.

Материал и методы

Исследования проведены на 30 самках белых крыс зрелого возраста (11-12 месяцев) массой 280-320 г. При проведении опытов были соблюдены международные требования этических норм и рекомендации по гуманному отношению к животным, используемым в экспериментальных и других научных целях (приказ Минздравсоцразвития РФ от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики»).

Животным опытной группы под лёгким эфирным наркозом внутридермально вводили мезотерапевтической техникой препарат «Juvederm hydrate™» (Франция), содержащий 13,5 мг геля гиалуронана с молекулярной массой 1 млн Да и 9 мг маннитола в 1 мл фосфатного буфера pH 7,2, крысам контрольной группы вводили стерильный физиологический раствор. Инъекции производили из расчета 0,06 мл на 100 г массы на боковые поверхности туловища животных (площадь 3×3 см) после предварительного удаления шерсти. Животных выводили из опыта мгновенной декапитацией под лёгким эфирным наркозом на 2-, 4-, 7-, 21- и 37-е сутки.

Кусочки ткани кожи фиксировали в 10% нейтральном формалине, осуществляли стандартную проводку и заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5-6 микрон (микротом LEICA 4RM 2145, Германия), окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, по Маллори [1], для выявления аргирофильных волокон импрегнировали солями серебра по Футу [1], для выявления гликозаминогликанов проводили качественную реакцию по Хейлу [4].

Визуализацию и фотографирование препаратов проводили с использованием микроскопа LEICA DM-5000B (Германия) со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения.

Результаты и обсуждение

В коже крыс контрольной области, где внутридермально методом мезотерапии вводился физиологический раствор, на 2-е сутки наблюдали признаки выраженного отёка тканей: набухание и разрыхление коллагеновых волокон, расширение межпучковых пространств (рис. 1). На 4-е сутки отёк ткани по степени выраженности несколько снижался. В некоторых участках по ходу вкола инъекционной иглы выявлялись клеточные инфильтраты, которые отражали воспалительную реакцию ткани на травму. На 7-е сутки после введения физиологического раствора и в

дальнейшие сроки эксперимента гистологическая структура кожи крыс контрольной группы приближалась к норме, а признаков регенерации в ней не наблюдалось (рис.2).

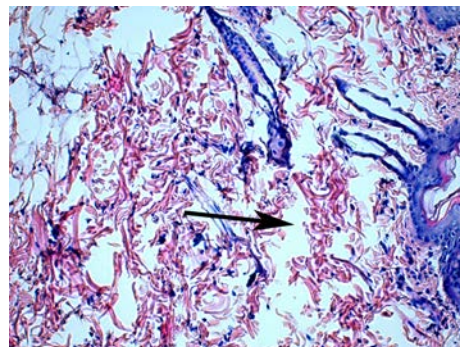


Рис. 1. Структура кожи крыс контрольной группы на 2-е сутки после введения физиологического раствора. Выраженный отек тканей (↑). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.×100

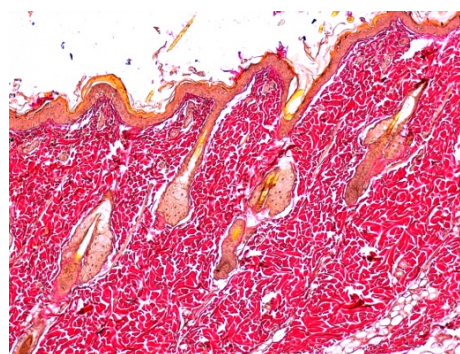


Рис. 2. Структура кожи крыс контрольной группы на 7-е сутки после введения физиологического раствора. Окраска по Ван-Гизону. Увел.×100

При гистохимической реакции по Хейлу гликозаминогликаны специфично в виде синего окрашивания определялись в основном веществе дермы кожи между коллагеновыми волокнами (рис.3).

При внутридермальном введении препарата гиалуроновой кислоты на 2-е сутки в тканях выявлялись признаки слабовыраженного отека, а между коллагеновыми волокнами дермы и в гиподерме определялась диффузная клеточная инфильтрация, большинство клеток составляли макрофаги (рис. 4).

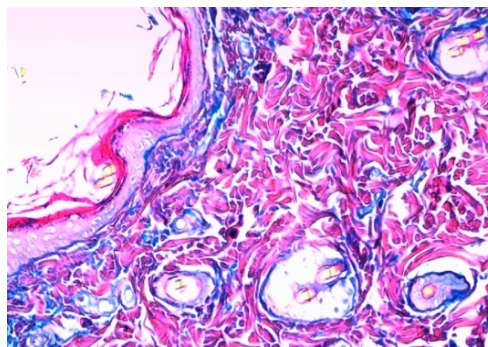


Рис. 3. Структура кожи крыс контрольной группы на 21-е сутки после введения физиологического раствора. Слабоположительная реакция (синее окрашивание) по Хейлу на гликозаминогликаны. Докраска эозином. Увел.×200

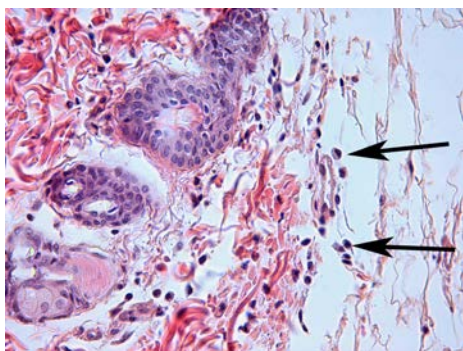
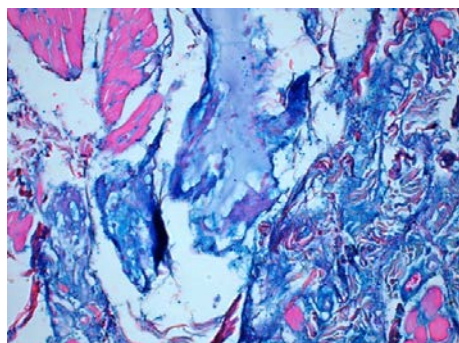
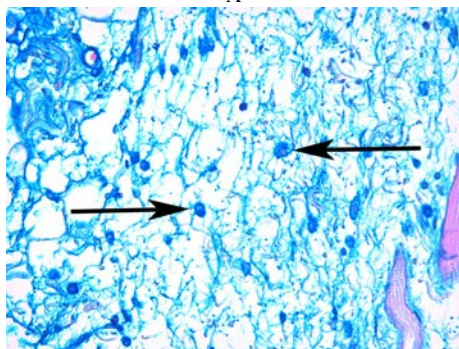


Рис. 4. Структура кожи крыс опытной группы на 2-е сутки после введения гиалуронана. Диффузная инфильтрация тканей макрофагами (↑). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.×400

На 4-е сутки эксперимента отёк тканей определялся преимущественно в гиподерме. Гиалуронан диффузно пропитывал дермальный слой и верхние слои гиподермы, выявляясь в виде интенсивного синего окрашивания при проведении гистохимической реакции по Хейлу (рис. 5А). Макрофагальная реакция несколько усиливалась. Крупные, диффузно рассеянные в тканях фагоцитарные макрофаги определялись между волокнистыми пучками дермальной пластинки и в гиподерме. В цитоплазме фагоцитарных макрофагов после реакции по Хейлу синим цветом визуализировался гель гиалуронана (рис. 5Б).



А



Б

Рис. 5. Структура кожи крыс опытной группы на 4-е сутки после введения гиалуронана: А – гликозаминогликаны (синее окрашивание) в гиподерме. Реакция по Хейлу. Докраска эозином. Увел.×200; Б – гликозаминогликаны (синее окрашивание) в цитоплазме макрофагов (↑). Реакция по Хейлу. Докраска эозином. Увел.×400

На 7-е сутки у животных опытной группы диффузное пропитывание тканей препара-

том гиалуроновой кислоты не определялось, что свидетельствует о его рассасывании. Однако количество инфильтрирующих клеток не снижалось. Местами выявлялись признаки слабовыраженного отёка. Под эпидермисом в сосочковом слое наблюдалось увеличение числа фибробластических клеток (рис. 6).

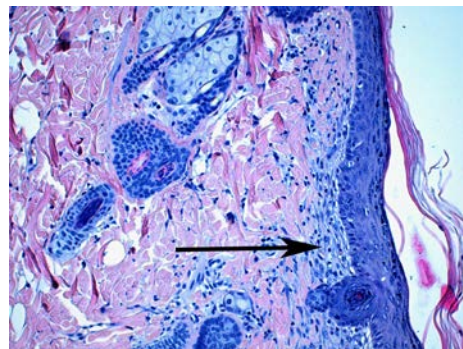


Рис. 6. Структура кожи крыс опытной группы на 7-е сутки после введения гиалуронана. Увеличение количества фибробластических клеток (↑) под слоем эпидермиса. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.×200

На 21-е сутки после введения препарата гиалуронана под эпидермисом определялись протяженные зоны регенерации с признаками формирования новых коллагеновых волокон (рис. 7).

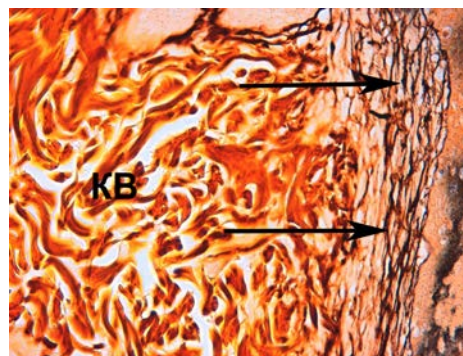


Рис. 7. Структура кожи крыс опытной группы на 21-е сутки после введения гиалуронана. Новообразованные коллагеновые волокна (↑) под эпидермисом. KB – зрелые коллагеновые волокна. Импрегация по Футу. Увел.×400

В тканях обнаруживалось большое количество гистиоцитов и фибробластов. При проведении гистохимической реакции по Хейлу интенсивно в синий цвет прокрашивалась зона регенерации кожи непосредственно под эпидермисом, что свидетельствует о высоком содержании гликозаминогликанов (рис. 8).

На 37-е сутки эксперимента гистологическая структура кожи крыс в области введения препарата гиалуронана соответствовала норме. Под эпидермисом в сосочковом слое дермы под большим увеличением микроскопа продолжало определяться значительное количество новообразованных тонких коллагеновых волокон (рис. 9).

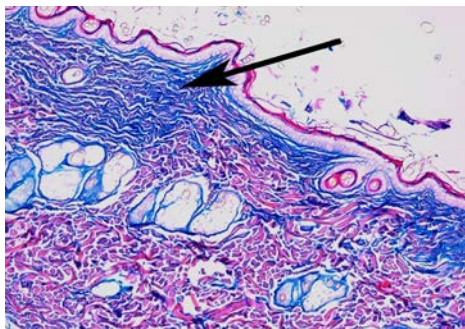


Рис. 8. Структура кожи крыс опытной группы на 21-е сутки после введения гиалуронана. Положительная реакция в зоне регенерации дермы (↑) под эпидермисом. Реакция по Хейлу. Докраска эозином. Увел.×200

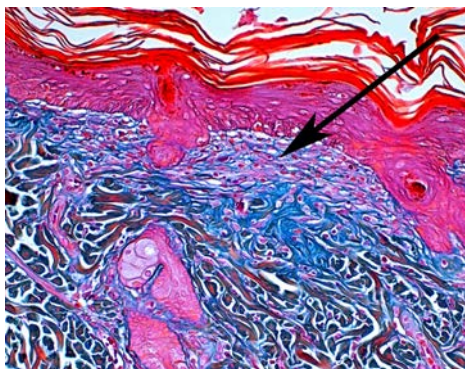


Рис. 9. Структура кожи крыс опытной группы на 37-е сутки после введения гиалуронана. Тонкие новообразованные коллагеновые волокна (↑) под эпидермисом. Окраска по Маллори. Увел.×200

В отдельных участках новообразованная ткань уплотнялась, коллагеновые волокна утолщались и между ними выявлялось множество тонкостенных кровеносных сосудов.

Результаты гистологических исследований показывают, что гиалуронан обладает биосовместимостью и после внутридермального введения не вызывает выраженных воспалительных процессов в коже. В первые дни после введения обнаруживаются явления отёка, признаки дезорганизации ткани и диффузная инфильтрация клеточными элементами, представленными в основном фагоцитами. Обычно при выраженном воспалении в тканях выявляются большие плотные скопления мак-

рофагов и лимфоцитов [6,11]. В течение 7 дней основная масса введенного гиалуронана фагоцитируется макрофагами и к 21-м суткам практически не обнаруживается в дерме кожи. Активированные макрофаги при этом выполняют защитную, трофическую и репаративную функции [7,11]. Известно, что макрофаги продуцируют цитокины (интерлейкины, хемокины и др.), факторы роста, воздействуя паракринно и аутокринно, регулируют межклеточные взаимодействия при воспалении и регенерации, а также, используя действие гидролитических ферментов на компоненты внеклеточного матрикса соединительной ткани, стимулируют его обновление. О слабой воспалительной реакции кожи, которая сопровождается умеренной нейтрофильной инфильтрацией, сменяющейся в динамике на лимфоцитарно-макрофагальную, при интрадермальном введении экспериментальным животным нативной гиалуроновой кислоты и её модифицированных форм сообщают и другие авторы [8].

Полученные результаты показывают, что при внутридермальном введении высокомолекулярного гиалуронана в коже экспериментальных животных на 7-21-е сутки эксперимента происходят усиление пролиферативных процессов и активация биосинтетической функции фибробластов с продукцией новообразованных коллагеновых структур и гликозаминогликанов, что характерно для молодой незрелой ткани при её регенерации [9].

Заключение

Внутридермальное введение нативного высокомолекулярного гиалуронана крысам зрелого возраста стимулирует в коже в области инъекции процессы пролиферации фибробластов и активирует их биосинтетические функции. В механизмах фармакологических эффектов экзогенно введенного гиалуронана ведущую роль играют активированные макрофаги.

Сведения об авторах статьи:

Галеева Айгуль Гафуровна – аспирант кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: galeevmt@mail.ru.

Камилев Феликс Хусанович – д.м.н., профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-66-07. E-mail: bro-raops@yandex.ru.

Капулер Ольга Марселевна – д.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе ЗАО «Косметологическая лечебница». Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Комсомольская, 37. Тел./факс: 8(347)278-83-87.

Шумихина Галина Васильевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: shum18@rambler.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова, О.В. Основы гистологии с гистологической техникой / О.В. Волкова, Ю.К. Елецкий. – М.: Медицина, 1982. – 304с.
2. Галлямова, Ю.А. Структурные и функциональные параметры кожи лица до и после внутридермального введения гиалуроновой кислоты / Ю.А. Галлямова, О.А. Баринова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 2. – С.52-56.
3. Возрастные изменения численности и пролиферации фибробластов в коже человека / А.Г. Гунин [и др.] // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 1. – С.43-47.
4. Кононский А.И. Гистохимия. – Киев: Вища школа, 1976. – 278 с.
5. Кошеченко, Ю.Н. Кожа человека: в 2-х томах. Т.1. Структура, физиология и предназначение функциональных элементов кожного органа человека. – М.: Медицина, 2006. – 300 с.

6. Лебедева, А.И. Экспериментальное моделирование хронического воспаления и фиброза / А.И. Лебедева, С.А. Муслимов, Л.А. Мусина // Биомедицина. – 2013. – Т.1, № 4. – С.114-123.
7. Маянский, Д.Н. Лекции по клинической патологии: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 464 с.
8. Михайлова, Н.П. Морфологическое исследование результатов подкожного введения гелей гиалуроновой кислоты / Н.П. Михайлова, А.Б. Шехтер, Т.Г. Руденко // Мезотерапия. – 2013. – № 24. – С.6-16.
9. Идентификация гликозаминогликанов в соединительной ткани при имплантации различных биоматериалов / Л.А. Мусина [и др.] // Морфологические ведомости. – 2006. – № 1-2 (приложение 1). – С.194-196.
10. Онищенко, К. Внеклеточный матрикс / Онищенко К. // Эстетическая медицина. – 2008. – Т. 7, № 4. – С.449-456.
11. Серов, В.В. Воспаление / В.В. Серов, В.С. Пауков. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
12. Чайковская, Е.А. Гиалуроновая кислота и её фрагменты. Биологические функции в ракурсе фармакотерапии / Е.А. Чайковская, А.А. Шарова // Инъекционные методы и композиции. – 2012. – № 1. – С. 9-16.
13. Evaluation of the physical and biological properties of hyaluronan and hyaluronan fragments / F.L. Ferguson [et al.] // Int.J. Pharm. – 2011. – Vol.420, № 1. – P. 84-92.
14. Hyaluronan oligosaccharides promote excision wound healing through enhanced angiogenesis / F. Gao [et al.] // Matrix. Biol. – 2010. – Vol.29, № 2. – P. 107-116.
15. Robert L. Hyaluronan, a truly “youthful” polysaccharide. Its medical applications / L. Robert // Pathol. Biol. (Paris). – 2015. – Vol.63 (1). – P.32-34.

УДК 615.015.44:616-006
© Коллектив авторов, 2017

D.A. Magafurov^{1,2,3,4}, Pengfei Wu^{1,2,3}, Jinquan Cai^{1,2,3}, S.M. Safin⁴, Chuanlu Jiang^{1,2,3}

A SUPPRESSOR LINE-1: PROTECTS CANCER CELL FROM THE DRUG

¹Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, China

²Neuroscience Institute, Heilongjiang Academy of Medical Sciences, Harbin, China

³Neuroscience Institute, Sino-Russian Medical Research Center, Harbin, China

⁴Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

The maintenance of phenotypic heterogeneity in the cell population is a mechanism of evolutionary conservatism, which is a mechanism for population survival stress exposure. The researchers found that the genome of the cancer cell subpopulation survived the next one when using other lethal drugs (DTPS) and showed a suppressed chromatin state characterized by histone H3 lysine 9 and 27 (H3K9 and H3K27) increasing degree of methylation.

Key words: Line-1, cancer, heterogeneity, drug resistance.

LINE-1 was first reported what on breast ductal carcinoma by the Astrin teams from the United States, through activation of the proto-oncogene MYC. Four years later, the Nakamura group in Japan reported that the last exon of the APC inserted by the LINE-1 transposon, inactivated the APC gene and eventually resulted in colon cancer case. This is the first case to prove that the LINE-1 can cause cancer by inactivating tumor suppressor gene, but limited by technology. There hasn't been some new progress in the study of LINE-1 over the next decade. In recent years, the development of molecular biology technology has opened a new chapter in LINE-1 research.

In the evolutionary process, activation and propagation of TEs allow the organism to adapt to the changing conditions by generating genomic diversity, but can also result in reduced fitness. Thus, the organism has established complex mechanisms to control their activation. In the context of heterogeneous cancer cell drug reactions, activation of TEs can provide the benefits of adaptation during drug exposure, but their activation may also damage the health of cancer

cells. Therefore, apparent genetic inhibition of TEs can provide a resistant population with a reversible genetic protection mechanism to ensure cell survival during lethal drug exposure.

Content

Recently, an article in the journal "Cancer cell" has reported that repression of stress-induced LINE-1 expression protects cancer cell subpopulations from lethal drug exposure. Drug tolerance is a huge obstacle in the subsets of different cells in a variety of pathologies, including bacterial infections and cancer. In bacteria, a relatively quiescent subpopulation of antibiotic-resistant cells, referred to as "persisters", exhibits reversible and transient drug-tolerant properties. And these properties in the face of potentially harmful fluctuations in the environment, this mechanism eliminates the requirements of a wide range of genomic mutations, which are irreversible and may reduce "fitness" that has been implicated in a "bet-hedging" strategy that ensures population survival. In the context of cancer, innate and acquired drug resistance remains the main limitation of all the therapies (Fig. 1).

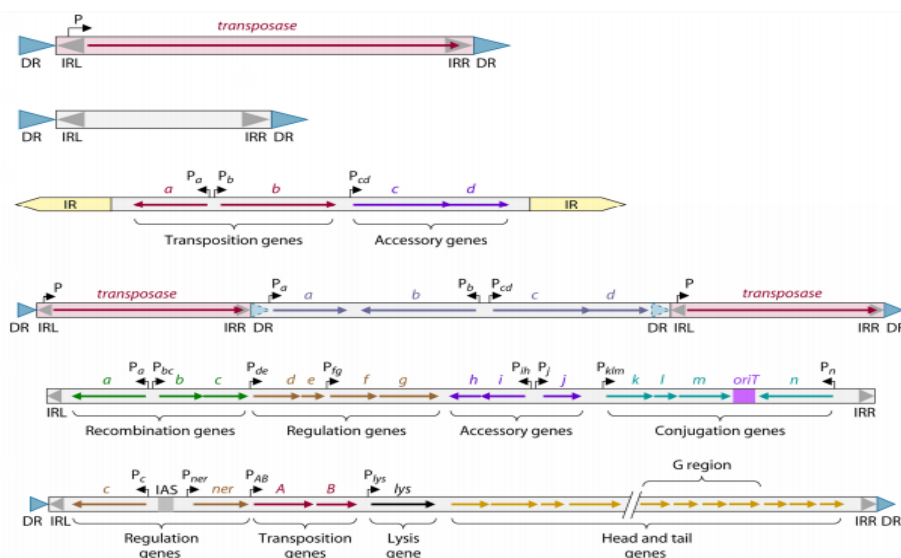


Fig. 1. Schematic organization of different transposable elements inserted into a genome

Researchers have previously discovered a largely metastatic cancer cell subpopulation that survives in fatal drug contact, drug-resistant persistence (DTPs) (Fig. 2). These cells as a founder of the disease recurrence can occur through mutations and non-mutational mechanisms. DTPs are derived from a dynamically fluctuating cancer stem cell population showing characteristic and metabolic

changes, DTP reversible characteristic states, which involve the table view of the genetic mechanism in their survival. The epigenetic regulatory mechanism plays a vital role in many aspects of biology and allows cellular response signals to determine the fate of the norm and the stability of the genome during development, and to provide a mechanism for biotic adaptation to environmental changes (Fig. 3).

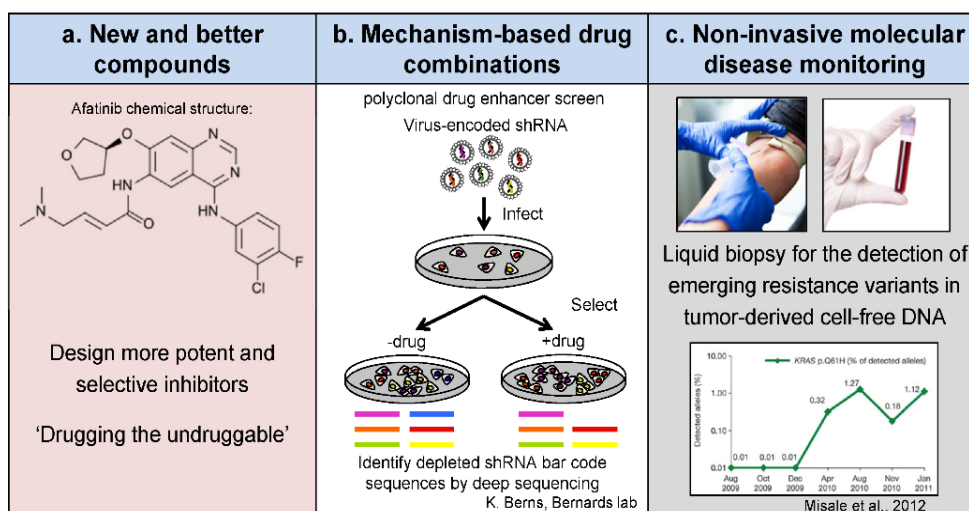


Fig. 2. Strategies to overcome intrinsic resistance and delay acquired resistance

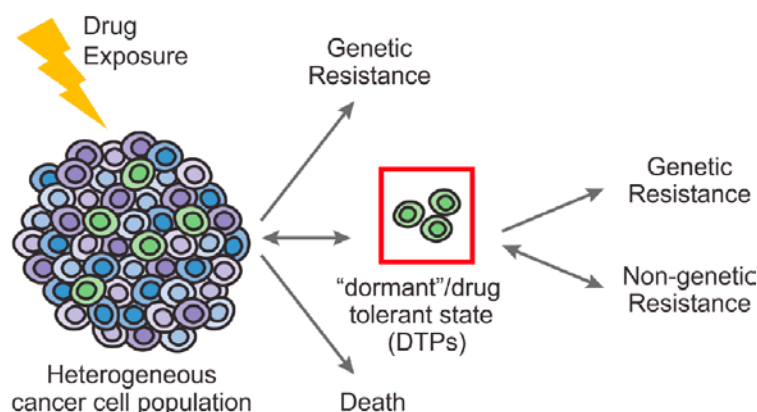


Fig. 3. Schematic representation of heterogeneous responses to drugs in cancer cells

Maintenance of phenotypic heterogeneity within cell populations is an evolutionarily conserved mechanism that underlies population survival upon stressful exposures. Researchers have found that the genome of the cancer cell subpopulation survived the use of other lethal drugs (DTPs) and exhibits a repressed chromatin state characterized by increased methylation of histone H3 lysine 9 and 27 (H3K9 and H3K27). We also show that the survival of DTPs is maintained by H3K9me3-mediated regulators of heterochromatin formation, whereas the increase in H3K9me3 observed in DTPs is most pronounced for long-term cross-repeat elements 1 (LINE-1). In DTPs, the destruction of LINE-1 by oppressive chromatin resulted in DTP ablation, partly by reducing line-1 expression or function.

Conclusion and Significance

The drug-resistant cell population in heterogeneous tumors can serve as a major cause of the recurrence of disease, which remains a major obstacle to successful cancer treatment. Our findings establish a paradigm that a high degree of apparent repression of repetitive genomic elements contributes to the survival of the "resistant" subgroups of cancer cells as a drug-induced elements. Balance of the antiviral defense contributes to the genomic stability and fitness of cancer cell subpopulations. These observations reveal a potential chance of disrupting drug resistance in order to more effectively inhibit the acquired drug in clinical trials often observed for antimicrobial resistance.

Authors:

Magafurov Dinislam Azamatovich – PhD student of the department of medical rehabilitation with courses of neurosurgery and acupuncture IAPE, Bashkir state medical University. Address: 450008, Russian Federation, Ufa, 3 Lenina str. E-mail: magafurov@hotmail.com.

Pengfei Wu – resident of the Department of Neurosurgery, Harbin medical University. Address: China, Heilongjiang Province, Nangang District, Harbin, 157 Baojian Road, 150081.

Jinquan Cai – PhD in Medical sciences, assistant lecturer of the Department of Neurosurgery, Harbin medical University. Address: China, Heilongjiang Province, Nangang District, Harbin, 157 Baojian Road, 150081. E-mail: jcl6688@163.com.

Safin Shamil Mahmutovich – Doctor of medical science, Prof., Head of the Department of medical rehabilitation with courses of neurosurgery and acupuncture IAPE, Bashkir state medical University Address: 450008, Russian Federation, Ufa, 3 Lenina str. E-mail: safinsh@mail.com.

Chuanlu Jiang – Doctor of medical science, Prof., Head of the Department of Neurosurgery, Harbin medical University. Address: China, Heilongjiang Province, Nangang District, Harbin, 157 Baojian Road, 150081. E-mail: jcl6688@163.com.

REFERENCES

1. Repression of Stress-Induced LINE-1 expression protects cancer cell subpopulations from lethal drug exposure / G.D. Guler [et al.] // Cancer cell. – 2017. – Vol. 32(2). – P. 221-237.
2. Darmon, E. Bacterial genome instability / E. Darmon, D.R. Leach // Microbiol Mol Biol Rev. – 2014. – Vol. 78(1). – P. 1-39.
3. Groenendijk, F.H. Drug resistance to targeted therapies: deja vu all over again / F.H. Groenendijk, R. Bernards // Mol Oncol. – 2014. – Vol. 8(6). – P. 1067-1083.
4. Bodak, M. Regulation of LINE-1 in mammals / M. Bodak, J. Yu // Biomol Concepts. – 2014. – Vol. 5(5). – P. 409-428.
5. Ye Z.J. The function of LINE-1-encoded reverse transcriptase in tumorigenesis / Z.J. Ye, Q.P. Liu // Yi Chuan. – 2017. – Vol. 39(5). – P. 368-376.
6. Hur K. Hypomethylation of long interspersed nuclear element-1 (LINE-1) leads to activation of proto-oncogenes in human colorectal cancer metastasis / K. Hur, P. Cajas // Gut. – 2014. – Vol. 63(4). – P. 635-646.
7. Grow, E.J. A fine LINE-1 in mouse embryonic chromatin regulation / E.J. Grow // Nat Genet. – 2017. – Vol. 49(10). – P. 1418-1419.
8. Jeong, S. Tumoral LINE-1 hypomethylation is associated with poor survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma / S. Jeong, K. Lee, // BMC Cancer. – 2017. – Vol. 17(1). – P. 588.
9. Jachowicz, J.W. LINE-1 activation after fertilization regulates global chromatin accessibility in the early mouse embryo / J.W. Jachowicz, X. Bing, // Nat Genet. – 2017. – Vol. 49(10). – P. 1502-1510.
10. Jiang, A.C. Erratum to: LINE-1 is preferentially hypomethylated within adenomatous polyps in the presence of synchronous colorectal cancer / A.C. Jiang, L. Buckingham // Clin Epigenetics. – 2017. – Vol. 27. – P. 9-76.
11. Kupcinskas, J. LINE-1 hypomethylation is not a common event in preneoplastic stages of gastric carcinogenesis / J. Kupcinskas, R. Steponaitiene // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7(1). – P. 4828.
12. Feng, Y. Deamination-independent restriction of LINE-1 retrotransposition by APOBEC3H / Y. Feng, M.H. Goubran // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7(1). – P. 10881.

УДК 617.77-002

© Wang Shudan, Zhang Hong, 2017

Wang Shudan, Zhang Hong

INTENSE PULSED LIGHT AS A NEW TREATMENT**FOR BLEPHAROKERATOCONJUNCTIVITIS: A CASE REPORT**

Ophthalmology hospital of First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, China

Blepharokeratoconjunctivitis (BKC) refers to a series of conjunctival and corneal disease secondary to blepharitis. Intense pulsed light (IPL) devices contain high-intensity light sources, which emit polychromatic light from 515 nm to 1200 nm. We report the effect of IPL in three cases of BKC.

The first case presented eyelid congestion; crusting and scaling at the eyelash root; meibomian gland obstruction and conjunctival hyperemia in both eyes. The left eye presented old central corneal scarring with neovascularization. BKC was diagnosed. The male patient was treated with three times of IPL and traditional treatment. The second case presented scaling and sleeve-form crusting at the eyelash root; meibomian gland arranged irregularly with opening obstruction; marked conjunctival hyperemia in both eyes. The left eye presented opacities with much neovascularization. In vivo confocal microscopy and optical microscopy examination of eyelid lash showed there were lots of Demodex folliculorum mites in the eyelash follicles. Demodex folliculorum mites infestation and BKC were diagnosed. The female patient was treated with once of IPL and traditional treatment. The third case presented eyelid congestion; meibomian gland pouting and capping; conjunctival hyperemia and marginal infiltrates of cornea with pannus formation in both eyes. BKC was diagnosed. The female patient was treated with twice of IPL and traditional treatment.

The first case recovered within 17 days. The second case recovered within 23 days. The third case recovered within 14 days. And their ocular surfaces were stable at 1-month follow-up.

Compared with topical medicine treatment of BKC requiring at least 1 month, IPL treatment shortened the course of BKC.

Key words: blepharokeratoconjunctivitis (BKC); treatment; intense pulsed light.

Blepharokeratoconjunctivitis (BKC) refers to a series of conjunctival and corneal disease secondary to blepharitis. Intense pulsed light (IPL) devices contain high-intensity light sources, which emit polychromatic light from 515 nm to 1200 nm. We report the effect of IPL in three cases of BKC [1].

Case report

The first case was a 10-year-old boy. He presented eyelid congestion; crusting and scaling

at the eyelash root; meibomian gland obstruction and conjunctival hyperemia in both eyes (Fig. 1).

The left eye presented old central corneal scarring with neovascularization. BKC was diagnosed. He was treated with three times of IPL and traditional treatment. The corneal scarring and neovascularization reduced after first IPL treatment and he recovered within 17 days (Fig. 2).

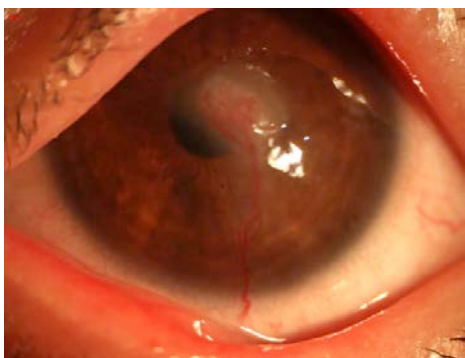


Fig. 1. Before treatment: eyelid congestion; crusting and scaling at the eyelash root, meibomian gland obstruction and moderate conjunctival hyperemia; there was presence of old central corneal scarring with neovascularization in left eye



Fig. 2. After treatment: the crusting and scaling disappeared; the obstruction of meibomian gland disappeared; corneal neovascularization was faded away and the lesion reduced

The second case was an 18-year-old girl. She presented scaling and sleeve-form crusting at the eyelash root; meibomian gland arranged irregularly with opening obstruction; marked conjunctival hyperemia in both eyes. The left eye presented opacities with much neovascularization (Fig. 3).

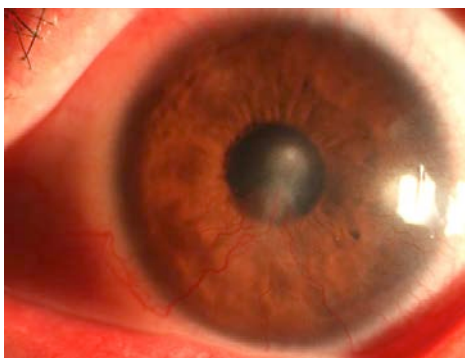


Fig. 3. Before treatment: eyelid congestion; scaling and sleeve-form crusting at the eyelash root, meibomian gland arranged irregularly with opening obstruction; marked conjunctival hyperemia and opacities covered the pupil accompanied with much neovascularization in left eye

In vivo confocal microscopy and optical microscopy examination of eyelid lash showed there were many. Demodex folliculorum mites in the eyelash follicles. Demodex folliculorum mites infestation and BKC were diagnosed. She was treated with once of IPL and traditional treatment. She recovered within 23 days (Fig. 4).



Fig. 4. After treatment: the eyelid congestion reduced; scaling and sleeve-form crusting disappeared; the obstruction of meibomian gland reduced; conjunctival hyperemia and corneal neovascularization disappeared; the opacities reduced

The third case was a 46-year-old woman. She presented eyelid congestion; meibomian gland pouting and capping; conjunctival hyperemia and marginal infiltrates of cornea with pannus formation in both eyes (Fig. 5).

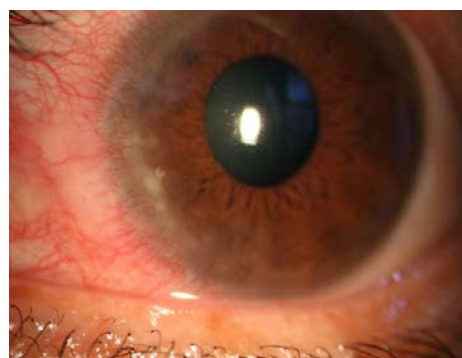


Fig. 5. Before treatment: eyelid congestion; meibomian gland pouting and capping; conjunctival hyperemia and marginal infiltrates of cornea with pannus formation in both eyes

BKC was diagnosed. She was treated with twice of IPL and traditional treatment. She recovered within 7 days (Fig. 6).



Fig. 6. After treatment: eyelid congestion and conjunctival hyperemia disappeared; meibomian gland pouting and capping disappeared; the pannus faded away

Discussion

The main clinical manifestations of BKC consist of inflamed eyelids, anterior lid margin telangiectasia, accumulations of hard, fibrinous and crusting scales around the base of the cilia. In chronic cases, there are other common symptoms such as ulceration, lid notching, thinning or loss

of lashes, or misdirection of lashes. Conjunctival alteration includes mild to moderate papillary and follicular hypertrophy of the palpebral conjunctiva. In acute exacerbations, additional inferior corneal involvement (punctate epithelial erosions, marginal infiltrates, sterile marginal abscesses) is also seen [2]. BKC is the result of an underlying cytokine and inflammatory-mediated process affecting both the meibomian glands and the ocular surface [1]. It finally leads to a series of inflammatory reactions and tear film instability. Tetz [3] suggested patients with BKC could present a spectrum of inflammatory and immunologic corneal disorders: punctate epithelial erosions represent an effect of bacteria exotoxins; marginal infiltrates and ulcers represent an antigen-antibody reaction; phlyctenules indicate a delayed hypersensitivity reaction. Those graded with mild disease had only corneal epithelial involvement without stromal scarring, for example, punctate epithelial erosions or superficial punctate keratitis; conjunctival hyperaemia and mild conjunctival stromal oedema; active peripheral new vessels involving ≤ 3 clock hours; mild papillary hyperplasia and small follicles (<5). Moderate disease was defined as the additional presence of corneal stromal scarring, with or without vascularization; marked conjunctival hyperaemia and conjunctival stromal oedema; significant tissue thickening; active peripheral new vessels involving >3 clock hours or extending to the pupil margin; moderate papillary hyperplasia and follicles (5-10). Severe disease was defined as corneal scarring with significant stromal thinning; conjunctival or corneal ulceration; severe conjunctival oedema; active new vessels extending to central zone; marked papillary hyperplasia and follicles (>10) [4-6]. The treatment for blepharokeratoconjunctivitis includes eyelid hygiene, warm compresses, topical and systemic antibiotics, topical and systemic immunosuppression. By using such treatments remission can be successfully achieved within 3 months. Currently, there is a lack of an effective, standardized treatment regimen for this disease, with potentially sight-threatening complications like amblyopia, thinning, and perforation and treatment-related complications such as steroid-induced glaucoma, cataracts, ulcers, and reactivation of viral keratitis [4] and some systemic adverse effects like phototoxicity and gastrointestinal disturbance [7].

Intense pulsed light (IPL) devices contain high-intensity light sources, which emit polychromatic light extending from the visible (515 nm) to the infrared spectrum (1200 nm)[8]. IPL has been used in dermatology practices for several years as a treatment for rosacea and acne

[9]. The pivotal mechanism of IPL involves the principal of selective photothermolysis, in which light energy that comes in contact with tissue is preferentially absorbed by a chromophore and converted into heat. Appropriate wavelengths can be selected for different targets depending on the absorption behavior and the penetration depth of the light emitted, and specific filters can be chosen to limit the delivery of wavelengths to the treatment area resulting in selective thermal delivery [8]. In 2002, Rolando Toyos discovered the positive ophthalmic effects of IPL on his patients who underwent treatment for facial rosacea [9]. It shows IPL is an effective treatment for patients with evaporative dry eye disease that can significantly reduce symptoms and improve meibomian gland function [10]. A prospective, double-masked, placebo-controlled, paired-eye study by Jennifer P. Craig showed IPL improved tear film quality. The pulse intensity ranged from 9 to 13 J/cm² and was inversely related to the individual skin phototype level as determined by the Fitzpatrick grading scale.

Analysis of these three patients showed that the first two cases of BKC patients are severe and of the last case is moderate. Using IPL treatment combined with topical drug treatment, it showed a good effect for these three cases of BKC. Remission occurred within 17 days in the first case, 23 days in the second case and 7 days in the third case. Our observation indicated that BKC with *Demodex folliculorum* mites infestation is more serious and more difficult to treat. IPL is non-invasive and easy to operate that can be completed in five minutes. It can quickly reduce the corneal neovascularization and make the lesion absorbed. It can shorten the process of the disease and increase the vision more quickly compared with the traditional treatment. As BKC is chronic and recurrent, additional treatments are often required for 2 months to maintain symptom relieve. According to the feature of IPL, we suggest the mechanism of IPL for BKC is that IPL allows for selective ablation of the neovascularization and the superficial vessels. It then reduces telangiectasias and decreases inflammation of ocular surface and the meibomian glands. Another potential mechanism includes reduction of bacteria and *Demodex folliculorum* mites growth on the eyelids. There is also a temporary local thermal effect that warms the meibomian gland secretions. This warming effect can allow for improved manual expression of inspissated meibum within the meibomian glands after application of the light. With improved meibum secretion and viscosity, the tear film can become more stable. In conclusion, IPL therapy is a safe and effective treatment for BKC.

Although IPL has a relatively good safety profile, some ocular complications have been reported when treated without proper eye protection. It has been reported that IPL therapy could cause anterior uveitis, permanent iris atrophy and pupillary

defects [11]. Therefore, it is essential for physicians to protect eyes in IPL treatment. More research is needed with more patients and longer follow-up time to assess the long-term outcomes of IPL treatment for BKC.

Authors:

Wang Shudan – Dr. Ophthalmology hospital of First Affiliated Hospital of Harbin Medical. Address: No. 23, Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, China. E-mail: 1153689053@qq.com.

Zhang Hong – MBBS PhD, Prof., Ophthalmology hospital of First Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Address: No. 23, Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, China.

REFERENCES

1. Ismail, A.S. Topical cyclosporin as an alternative treatment for vision threatening blepharokeratoconjunctivitis / A.S. Ismail, R. Taharin, Z. Embong // Int. Med. Case Reports. J. – 2012. – Vol. 5. – P.33.
2. Viswalingam, M. Blepharokeratoconjunctivitis in children: diagnosis and treatment / A.S. Ismail, R. Taharin, Z. Embong // British j. of ophth. J. – 2005. – Vol. 89(4). – P.400-403.
3. Tetz, M.R. Staphylococcus-associated blepharokeratoconjunctivitis: clinical findings, pathogenesis and therapy [in German] / M.R. Tetz, U. Klein, H.E. Volcker // Ophthalmologie J. – 1997. – Vol. 94. – P.186-90.
4. Teo, L. Severity of pediatric blepharokeratoconjunctivitis in Asian eyes / Teo L. [et al.] // Am. J. of ophth. – 2012. – Vol. 153(3). – P.564-570.
5. Viswalingam, M. Blepharokeratoconjunctivitis in children: diagnosis and treatment / M. Viswalingam [et al.] // Brit. J. of ophth. – 2005. – Vol. 89(4). – P.400-403.
6. Hamada, S. Childhood blepharokeratoconjunctivitis: characterising a severe phenotype in white adolescents / Hamada S. [et al.] // Brit. J. of ophth. – 2012. – Vol. 96(7). – P.949-955.
7. O'Gallagher, M. Topical treatments for blepharokeratoconjunctivitis in children / S. Hamada [et al.] // The Cochrane Library. – 2016.
8. Craig, J.P. Prospective Trial of Intense Pulsed Light for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction Prospective Trial of IPL for Treatment of MGD / S. Hamada [et al.] // Invest. Ophth. & Visual Science. – 2015. – Vol. 56(3). – P.1965-1970.
9. Vora, G.K. Intense pulsed light therapy for the treatment of evaporative dry eye disease / G.K. Vora, P.K. Gupta // Current opinion in ophthalmology. – 2015. – Vol. 26(4). – P. 314-318.
10. Vegunta, S. Combination therapy of intense pulsed light therapy and meibomian gland expression (IPL/MGX) can improve dry eye symptoms and meibomian gland function in patients with refractory dry eye: a retrospective analysis / S. Vegunta, D. Patel, J.F. Shen // Cornea. – 2016. – Vol. 35(3). – P.318-322.
11. Lee, W.W. Ocular damage secondary to intense pulse light therapy to the face/ W.W. Lee [et al.] // Opht. Plastic & Reconstructive Surg. – 2011. – Vol. 27(4). – P.263-265.

УДК 614.8.01

А.Д. Мураталиева, С.Ш. Тойматов, Г.Я. Ибрагимова, 2017

А.Д. Мураталиева¹, С.Ш. Тойматов¹, Г.Я. Ибрагимова² ФОРМИРОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОГО И ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ В УСЛОВИЯХ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

В настоящее время большинство стран мира более интенсивно стали подвергаться масштабным стихийным бедствиям, авариям, катастрофам, приводящим к масштабным материальным и людским потерям. Кыргызская Республика (КР) является потенциально опасным регионом для возникновения чрезвычайных ситуаций (ЧС) различного характера. В современных условиях в Кыргызской Республике повышается роль и ответственность органов власти в обеспечении безопасности населения и защиты окружающей среды от последствий катастроф, подготовке региона в случае возникновения ЧС. В системе оказания помощи медицинское и лекарственное обеспечение является приоритетным и должно осуществляться с помощью единой методологической основы и единых принципов. На основе логического и аналитического анализов международного опыта и данных научной литературы и с использованием системного подхода и экспертных мнений специалистов сформированы принципы организации медицинского и лекарственного обеспечения пострадавших в условиях чрезвычайных ситуаций в Кыргызской Республике, а также пути их реализации.

Ключевые слова: чрезвычайные ситуации, медицинская помощь, лекарственная помощь, Кыргызская Республика.

A.D. Muratalieva, S.Sh. Toimatov, G.Ya. Ibragimova DEVELOPMENT OF PRINCIPLES OF MEDICAL AND MEDICINAL PROVISION FOR VICTIMS IN EMERGENCY SITUATIONS IN THE KYRGYZ REPUBLIC

Currently, most of the world's countries are intensively suffering from major natural disasters, accidents, catastrophes leading to great material and human losses. The Kyrgyz Republic (KR) is a potentially dangerous region for the emergency situations (ES) of different nature. In modern conditions, in KR the role and responsibility of authorities are increasing in the field of safety provision and protection of environment from catastrophes' consequences and preparation of region to ES. In the system of rendering assistance, medical and medicinal supplies are priority, which must be implemented on a single methodological basis, with unified principles. Based on logical and analytical analysis, international experience, scientific literature, using the systemic approach and

expert opinions of specialists, the principles of organization of medical and medicinal provision of victims in emergency situations in the Kyrgyz Republic, as well as the possibilities for their implementation are presented.

Key words: emergency situations, medical assistance, medicinal provision, Kyrgyz Republic.

В настоящее время большинство стран мира более интенсивно стали подвергаться масштабным стихийным бедствиям, авариям, катастрофам, приводящим к масштабным материальным и людским потерям. Кыргызская Республика в силу своего географического расположения и экономического состояния является потенциально опасным регионом по воздействию различных стихийных бедствий и антропогенных катастроф. Общая статистика на территории республики показывает, что ежегодно регистрируется порядка 200 чрезвычайных ситуаций различного характера, только прямой ущерб составляет в среднем 30-35 миллионов долларов США, имеются также и человеческие жертвы [4,11].

В современных условиях в Кыргызской Республике повышается роль и ответственность органов власти в обеспечении безопасности населения и защиты окружающей среды от последствий катастроф, подготовке региона к возникновению ЧС. В системе оказания помощи пострадавшим медицинская и лекарственная помощь являются приоритетными. Для успешного оказания помощи в ЧС при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики создана Национальная служба медицины катастроф, которая должна координировать систему государственной медицинской и лекарственной помощи по ликвидации последствий катастроф. Эта служба располагает всеми необходимыми резервами и ресурсами для оказания безотлагательного медицинского и лекарственного обеспечения пострадавших [4,13]. Построение и совершенствование системы оказания медицинской и лекарственной помощи пострадавшим в условиях ЧС возможны только на единой теоретической и методической базе.

Цель исследования – разработка принципов организации медицинского и лекарственного обеспечения пострадавших в условиях ЧС и мероприятий по их реализации в Кыргызской Республике.

Материал и методы

В ходе исследования проведен анализ международного опыта оказания медицинской и лекарственной помощи в условиях ЧС [9,15], нормативно-правовых документов Кыргызской Республики, Министерства чрезвычайных ситуаций (МЧС) Кыргызской Республики [1,8-12], научных публикаций [2,3,5,6,7,14]. В процессе исследований использовались логический и аналитический

методы, системный подход, метод экспертных оценок с привлечением организаторов здравоохранения, имеющих опыт ликвидации последствий ЧС в Кыргызской Республике.

Результаты и обсуждение

Существующая организация службы медицины катастроф Кыргызской Республики не учитывает специфику медицинского снабжения и не обеспечена теоретической и методологической основой оказания медицинской и фармацевтической помощи пострадавшим в условиях ЧС. Поэтому для эффективности оказания медицинской и лекарственной помощи на основе концепции службы экстренной медицинской помощи Российской Федерации, собственного и международного опыта ликвидации катастроф, научных публикаций, экспертной оценки специалистов здравоохранения, согласно стратегии развития здравоохранения Кыргызской Республики до 2020 года, концепции и стратегии комплексной безопасности населения и территорий Кыргызской Республики в чрезвычайных и кризисных ситуациях до 2020 года [10, 11], а также с учетом системного подхода нами сформированы принципы организации медицинского и лекарственного обеспечения пострадавших в условиях ЧС, а также показаны пути их реализации. К числу основных принципов мы отнесли:

1. Общегосударственный характер

Служба экстренной медицинской помощи в ЧС – централизованная общегосударственная служба Кыргызской Республики – является составной частью общегосударственной системы по предупреждению ЧС и действиям в ЧС. Служба готова к оказанию медицинской помощи в любом регионе страны. Государственный характер не исключает создание добровольных медицинских формирований под эгидой Красного Полумесяца Кыргызстана при поддержке Международного комитета Красного Креста. Добровольные формирования включаются в единую систему ликвидации медицинских последствий ЧС наряду с ведомственными медицинскими силами и средствами (МО, МПС, ГО, МВД и др.).

2. Централизация и децентрализация управления

Организация медицинского и лекарственного обеспечения в ЧС производится по территориальному принципу с учетом экономических, медико-географических и других особенностей областей и районов республики

на базе существующих аптечных и медицинских учреждений.

Централизация управления подразумевает создание единой информационно-диспетчерской системы организации медицинского и лекарственного обеспечения, способной обеспечить информацией все уровни и подсистемы, принимающие участие в предупреждении и ликвидации катастрофы.

Централизация управления предусматривает координацию взаимодействия сил и средств Республиканского уровня с силами и средствами областного и районного уровней.

Децентрализация управления предусматривает возможность принятия решения каждым звеном системы организации медицинского и лекарственного обеспечения и автономного выполнения задачи в конкретной ситуации по оказанию действенной медицинской и лекарственной помощи пострадавшим.

3. Плановый характер

Плановый характер предусматривает внедрение и совершенствование заблаговременной подготовки мероприятий, обеспечивающих постоянную готовность сил и средств к спасению и оказанию помощи пострадавшим в разнообразных по поражающему фактору катастроф и аварий; планирование взаимодействия с другими службами быстрого реагирования; прогнозирование вариантов использования сил и средств различных областей, специальную подготовку и повышение квалификации личного состава медицинских и фармацевтических учреждений.

4. Мобильность, оперативность и постоянная готовность оказания медицинской и лекарственной помощи пострадавшим в ЧС

Принцип обеспечивает постоянную готовность медицинских бригад, госпиталей, ЛПУ, аптечных учреждений к действиям в условиях ЧС, которые должны быть готовы к работе в любых очагах поражения без существенной их перестройки, а также создание запаса лекарственных средств и медицинского имущества; использование современных средств связи, оповещения и транспорта; регулярное проведение обучений по повышению готовности медицинского и фармацевтического персонала.

5. Дифференцированный подход к оказанию медицинской и лекарственной помощи

Принцип заключается в массовом оказании медицинской и лекарственной помощи и проведении двухэтапного оказания медицинской и лекарственной помощи (в очаге поражения и в медицинских стационарных учреждениях).

6. Единство медицинской и фармацевтической наук и практики, медицинской и лекарственной помощи

Принцип предполагает использование новейших отечественных и зарубежных достижений в практике обследования и лечения пострадавших.

7. Сохранение режима работы аптечных и лечебно-профилактических учреждений

Порядок медицинского и лекарственного обеспечения сохраняется в соответствии с организационной структурой в штатном режиме. Все органы управления и учреждения медицинского и лекарственного обеспечения не прекращают своей деятельности и выполняют ряд дополнительных задач, связанных с возникновением чрезвычайного режима.

8. Принцип материальной заинтересованности, моральной и юридической ответственности медицинских и аптечных работников, задействованных в оказании медицинской и лекарственной помощи пострадавшим

Принцип осуществляется на основе законодательных актов и постановлений Правительства Кыргызстанской Республики. Участие личного состава учреждений и формирований в ликвидации медико-санитарных последствий межнациональных конфликтов может быть только на добровольных началах.

9. Готовность как предотвращение катастрофы

Внедрение и совершенствование планов готовности, системы оповещения и наращивание потенциалов управления при ЧС в стране и регулярное проведение учений по повышению готовности медицинского и фармацевтического персонала

10. Принцип унификации разработки запасов лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения (ЛС и ИМН) для учреждений и формирований, участвующих в ликвидации последствий ЧС

Формирование запасов ЛС и ИМН проводится на основе единых требований и нормативов потребления, которые разрабатываются на основе предполагаемых видов, структуры и степени поражений и должны максимально обеспечивать необходимый объём предполагаемой медицинской помощи пострадавшим в условиях ЧС.

11. Принцип само- и взаимопомощи

Заключается в обучении населения с помощью средств массовой информации правилам оказания первой медицинской и лекарственной помощи в виде само- и взаимопомощи и правилам поведения при различных видах катастроф.

Выводы

Представленные принципы должны обеспечить эффективность, доступность и своевременность оказания медицинской и лекарственной помощи в экстремальных условиях и реализовываться при организации деятельности Национальной службы медицины катастроф Кыргызской Республики и её подразделений медицинского снабжения.

Предложенные принципы должны яв-

ляться основой для разработки и планирования спасательных мероприятий с максимальным учетом географических, экономических, экологических и хозяйственных особенностей Кыргызской Республики.

Предложенные принципы могут служить теоретической основой для разработки Концепции организации медицинской и фармацевтической помощи пострадавшим в условиях ЧС в Кыргызской Республике.

Сведения об авторах статьи:

Мураталиева Анарбуу Джапаровна – к. фарм. н., доцент, зав. кафедрой фармакогнозии и химии лекарственных средств КГМА им. И.К. Ахунбаева. Адрес: 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92. E-mail: anarbuu@mail.ru.

Тойматов Самат Шакеевич – к.м.н., начальник управления организации медицинской помощи и лекарственной политики Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Адрес: 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Московская, 148. E-mail: mz@med.kg.

Ибрагимова Гузэль Ярулловна – д. фарм. н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации с курсом МФТ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)271-23-18. E-mail: ibragimovagy@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закон Кыргызской Республики, г. Бишкек, от 20 июля 2009 года N 239 О Гражданской защите (В редакции Закона КР от 13 июля 2012 года № 108).
2. Ибрагимова, Г. Я. Методологические основы организации фармацевтической помощи пораженным в условиях чрезвычайных ситуаций на территориальном уровне: автореф. дисс. ... д-ра фарм. наук. –М., 2007. – 46 с.
3. Ибрагимова, Г.Я. Актуализация единых требований к формированию запасов лекарственных препаратов и другого медицинского имущества для оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в условиях чрезвычайных ситуаций / Г.Я. Ибрагимова, А.Х. Гайсаров, Р.В. Насыров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5. – С. 36-39.
4. Информационный сайт Министерства чрезвычайных ситуаций Кыргызской Республики [Электронный ресурс]. URL: <http://mes.kg/ru>
5. Кабакова, Т. И. Методические основы совершенствования лекарственного обеспечения лиц, пострадавших в чрезвычайных ситуациях, на госпитальном и восстановительном этапах лечения: автореф. дисс. ... д-ра фарм. наук. – Пятигорск, 2016. – 47 с.
6. Маманазаров Дж. Проблемы в медицинском обеспечении ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций // Дж. Маманазаров, М.А. Арипжанов, Р. Ахунжанов, П.А. Абдираев // Медицина Кыргызстана. – 2011. – № 4. – С. 20-22.
7. Маманазаров, Дж. Медико-социальные проблемы медицины экстремальных ситуаций / Дж.Маманазаров, М.А.Сагынбаев, М.К. Батыров, К.М.Мамашарипов // Центрально-азиатский медицинский журнал. – 2009. – Т. XV. – Приложение 3. – С. 414- 418.
8. Муратолиева, А.Д. Изучение организации оказания фармацевтической помощи пострадавшим в условиях чрезвычайных ситуаций в Кыргызской Республике / А.Д. Муратолиева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5. – С. 46-49.
9. Официальный сайт ООН. [Электронный ресурс] <http://www.un.org/ru/index.html>
10. Постановление Правительства Кыргызской Республики «О Стратегии развития здравоохранения Кыргызской Республики до 2020 года» (Проект) [Электронный ресурс] www.gov.kg/.../O-Strategii-razvitiya-zdravoohraneniya-Kyrgyzskoy-Respubliki.pdf
11. Постановление Правительства Кыргызской Республики от 2.06.2012 года № 357 «Об утверждении Концепции и Стратегии комплексной безопасности населения и территорий Кыргызской Республики в чрезвычайных и кризисных ситуациях до 2020 года». [Электронный ресурс] www.mes.kg/ru/strategiya...bezopasnosti/konssepsiya
12. Постановление Правительства Кыргызской Республики от 9.02.11 N 35 «О Центре подготовки и переподготовки специалистов гражданской защиты при Министерстве чрезвычайных ситуаций Кыргызской Республики».
13. Приказ Министерства здравоохранения Кыргызской Республики от 22 февраля 2012 года № 81 «О повышении готовности органов управления и организаций здравоохранения медицинской службы гражданской защиты Кыргызской Республики к угрозе и возникновению чрезвычайных ситуаций и катастроф».
14. Тойматов, С.Ш. Медицина катастроф. Организация медико-санитарного и противоэпидемического обеспечения / С.Ш. Тойматов, Г.К. Алиев – Бишкек, 2003. – 437 с.
15. Хосини, В. Национальная платформа по снижению риска бедствий и заинтересованные стороны: повышение потенциала и содействие устойчивому развитию посредством координации и сотрудничества 2014-2015 гг. / В. Хосини, А. Секимов, Ч. Бербаева. – Бишкек, 2015. – 96 с.

В.А. Пушкарёв, К.В. Меньшиков, Р.Р. Фаисханова,
Р.Р. Уразин, Ш.М. Хуснутдинов, А.В. Пушкарёв
**УСПЕШНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ,
СТРАДАЮЩЕЙ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ В СОЧЕТАНИИ
С ГИГАНТСКОЙ ОПУХОЛЮ ЯИЧНИКА**

ГУБЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Уфа

В последние десятилетия в большинстве стран мира отмечается тенденция к увеличению заболеваемости раком эндометрия. У большинства больных патологические процессы эндометрия развиваются на фоне предшествующих эндокринно-обменных нарушений.

В современной медицинской литературе опубликованы единичные наблюдения пациенток с гигантскими опухолями яичников.

В статье приведены результаты успешного хирургического лечения пациентки, страдающей раком эндометрия в сочетании с гигантской опухолью яичника. Приведены данные о заболеваемости, диагностике, лечении данной патологии.

Ключевые слова: рак эндометрия, опухоль яичника, заболеваемость, диагностика, лечение.

V.A. Pushkarev, K.V. Menshikov, R.R. Fayskhanova,
R.R. Urazin, Sh. M. Khusnutdinov, A.V. Pushkarev
**A CASE OF SUCCESSIVE SURGICAL TREATMENT OF A PATIENT
SUFFERING FROM ENDOMETRIAL CANCER IN COMBINATION
WITH A GIANT OVARIAN TUMOR**

In the last decades the tendency to increased incidence of endometrial cancer has been noticed in most countries of the world. In most patients pathological endometrial processes develop against prior endocrine and metabolic disorders.

Current medical literature covers only few cases of patients with giant ovarian tumors.

The article presents the results of successful treatment of a patient suffering from endometrial cancer in combination with a giant ovarian tumor. Data on morbidity, diagnosis, and adequate treatment of this pathology are given in the paper.

Key words: endometrial cancer, ovarian tumor, incidence, diagnosis, treatment.

В настоящее время проблема онкологических заболеваний женских половых органов сохраняет большую актуальность. Наиболее широко распространенным злокачественным новообразованием является рак эндометрия (РЭ), занимающий второе место среди онкологической патологии у женщин [3,5,6,7].

В последние десятилетия в большинстве стран мира отмечается тенденция к увеличению данной патологии. Ежегодно в мире выявляется более 200 тыс. новых случаев заболевания. В России регистрируется более 21 тыс. больных РЭ в год, в Республике Башкортостан – около 400 [3,7].

У большинства больных патологические процессы эндометрия развиваются на фоне предшествующих эндокринно-обменных нарушений, которые формируют клинический синдром, имеющий единый механизм возрастных нарушений гипоталамической регуляции, свойственных нормальному старению и опухолевым процессам [3,6].

В современной медицинской литературе опубликованы единичные наблюдения пациенток с гигантскими опухолями яичников [2,4,9]. В зарубежной литературе описаны доброкачественные муцинозные цистаденомы массой до 120 кг [10].

В клинической практике гигантские опухоли яичников часто принимаются за

напряженный асцит. Для гигантских опухолей яичников характерны ряд признаков: шарообразная форма живота в вертикальном и горизонтальном положении пациентки, пальпируемая толстая капсула с возможно бугристой неровной поверхностью за счет многокамерности опухоли, при сканировании наблюдаются эхографические признаки опухолевых масс. УЗИ органов брюшной полости позволяет определить место расположения опухоли, ее размеры, связь со смежными анатомическими структурами [8,9].

В клинической практике нечасто встречаются гигантские цистаденомы яичника в сочетании с раком эндометрия. Публикация данного клинического наблюдения преследует цель привлечь внимание клиницистов на то, что и в наше время в медицинской практике встречаются случаи гигантских опухолей яичников в сочетании с другой гинекологической патологией, которые ошибочно могут быть диагностированы как асцит при соматической патологии или осложнение злокачественного процесса, что может привести к выбору неадекватной тактики лечения. В нашем случае демонстрируется рациональный оперативный доступ, позволяющий наиболее эффективно выявить максимальный объем операции, уменьшающий риск осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде.

Клинический случай

Женщина Т., 63 лет, обратилась в гинекологическое отделение РКОД (г. Уфа) 26.07.2017 г. с жалобами на увеличение размеров живота, тяжесть в эпигастрии, невозможность передвигаться.

Анамнез заболевания: больной себя считает с осени 2016 года, когда стала отмечать увеличение размеров живота и эпизоды кровотечения из половых путей.

Обратилась в июне 2017 года в центральную районную больницу по месту жительства, где было произведено диагностическое выскабливание стенок матки, в результате которого выявлено наличие аденокарциномы эндометрия. Больная была направлена в РКОД на лечение.

При госпитализации пациентка самостоятельно передвигаться и находиться в горизонтальном положении не могла. Отмечались отеки нижних конечностей, инфильтрация, стрии на коже живота.

При физикальном обследовании выявлена опухоль, занимающая всю брюшную полость и малый таз. Рост пациентки составлял 155 см, масса тела – 152 кг, окружность живота – 180 см (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид пациентки до операции

Гинекологический статус: месячные с 13 лет по 3-4 дня, через 28 дней, последние – в 2004 году. Беременностей всего 6, из них родов – 3, медицинских аборт – 3.

Вредные привычки отрицает; наследственность не отягощена. Телосложение гиперстеническое, сознание ясное. Кожа и видимые слизистые физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца аритмичные, пульс – 90 ударов в минуту, артериальное давление (АД) – 150/100 мм рт. ст., частота дыхания (ЧД) – 20 в минуту. Дыхание везикулярное. На спиро-

грамме наблюдается легкое снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), признаков нарушения прохождения дыхательных путей не выявлено. Живот значительно увеличен, симметричен, безболезненный в эпигастрии. Всю брюшную полость от надлобковой области до подреберья занимает объемное плотное образование эластичной консистенции. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень не пальпируется. Аускультативно перистальтика выслушивается в боковых отделах живота. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления без особенностей, стул регулярный, мочеиспускание учащено.

Данные ультразвукового исследования органов брюшной полости показали, что всю брюшную полость занимает жидкостное образование гигантских размеров с тонкостенными гиперэхогенными перегородками с пристеночными солидными гипоэхогенными включениями без кровотока при цветовом доплеровском картировании (ЦДК). Петли кишечника смещены влево, сдавлены опухолью. Матка увеличена, ее размеры составили 85×67×60 мм, миометрий однородный, толщина эндометрия 23 мм, неоднородный; яичники не визуализируются.

В клинических анализах – анемия (Hb – 87 г/л), тромбоцитоз (Тр – 509×10^9 /л). Других клинически значимых изменений не выявлено.

ОАК от 27.07.2017 г.: лейкоциты – $7,3 \times 10^9$ /л, эритроциты – $4,04 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 87 г/л, гематокрит – 29%, тромбоциты – 509×10^9 /л, СОЭ – 47 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 27.07.2017 г.: общий белок – 79 г/л; альбумины – 37 г/л; общий билирубин – 12,7 мкмоль/л; глюкоза – 6,06 ммоль/л; креатинин – 65 мкмоль/л; мочевины – 5,1 ммоль/л; холестерин – 4,81 мкмоль/л.

Коагулограмма от 27.07.2017 г.: протромбиновое время по Квику 90%; МНО – 1,07; АПТВ – 40 с; фибриноген – 5,6 г/л; РФМК – 7,5 мг%; этаноловая проба – отр.; Д-Димер – 4,5 мг/мл.

Общий анализ мочи в пределах нормы.

Заключение ЭКГ – гипертрофия миокарда левого желудочка.

По эхокардиографии фракция выброса левого желудочка составляла 59%. Из сопутствующих патологий следует отметить наличие ИБС с нарушением ритма – фибрилляция предсердий, постоянная форма, тахисистолический вариант, гипертонической болезни II степени, риска IV; сахарного диабета II типа, анемии.

После предоперационной подготовки 31.07.2017 года под эндотрахеальным наркозом произведена операция: лапаротомия, удаление гигантской опухоли левого яичника, экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника, дренирование брюшной полости. На первом этапе операции операционным доступом являлась среднесрединная лапаротомия, была вскрыта капсула опухоли, вакуум-аспиратором эвакуировано 42 литра содержимого опухоли (жидкость бурого цвета). Затем разрез продолжен до нижнесрединного. При ревизии органов брюшной полости – печень гладкая, толстая кишка и петли тонкой, большой сальник не изменены, физикально забрюшинной лимфаденопатии нет. Произведена тотальная гистерэктомия с резекцией большого сальника. Брюшная полость дренирована трубчатыми двупросветными дренажами. Масса опухоли составила 7 кг солидного компонента (масса тела перед операцией составляла 152 кг, на третий день после операции – 103 кг, таким образом, суммарная масса удаленного препарата составляла 49 кг). Продолжительность операции – 1 час 45 минут.

Кровопотеря во время операции составила около 500 мл; перелито 280 мл эритроцитарной массы, 363 мл эритроцитарной взвеси, 710 мл свежзамороженной плазмы.

Послеоперационный период протекал без осложнений, проводилась инфузионная, гемостимулирующая, антибактериальная, антитромботическая терапия.

Макропрепарат: опухоль левого яичника размерами 60×60 см. кистозно-солидного строения, матка увеличена до 9 недель беременности, на разрезе опухоль проросла до 1/3 мышечного слоя. Большой сальник размерами 22×18 см клинически без видимых метастазов.

Гистологическое заключение удаленного препарата:

- 1) матка: высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия (№ 50926-29 от 03.08.17 г.). Опухоль представлена беспорядочным скоплением тесно расположенных железистых комплексов с незначительным количеством цитогенной стромы (рис. 2);
- 2) опухоль яичника: серозная многокамерная цистаденома яичника (№ 50914-21 от 03.08.17г) (рис. 3);
- 3) маточные трубы: хронический сальпингит (№ 50931-35 от 03.08.17 г.);
- 4) большой сальник: фиброзированная жировая ткань с хроническим воспалением (№ 50936-37 от 03.08.17 г.).

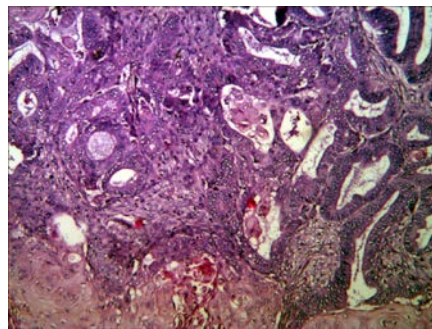


Рис. 2. Высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия. В нижней части снимка пласты перезрелого многослойного плоского эпителия – плоскоклеточная метоплазия. Окраска гематоксилином и эозином, ×100

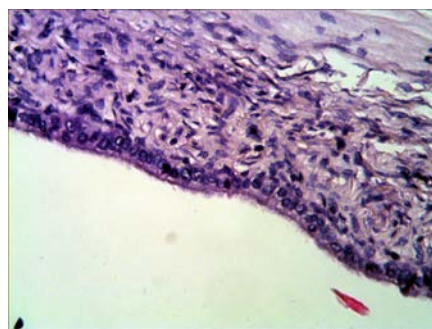


Рис. 3. Серозная цистаденома яичника. Полости кисты выстланы кубическим реснитчатым эпителием трубно-маточного типа. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 11-е сутки с основным диагнозом: рак эндометрия стадия IV ($T_{1b}N_0M_0$) гр. III; сопутствующие: киста левого яичника гигантских размеров; ИБС: аритмический вариант, постоянная фибрилляция предсердий, нормо-систолическая форма; ХСН II, ФК III; гипертоническая болезнь, стадия III, степень II, риск IV; ожирение III ст.; анемия; сахарный диабет 2 типа (рис. 4).



Рис. 4. Внешний вид пациентки через 2 месяца после операции: а – вид спереди, б – вид сбоку

При выписке из стационара рекомендована гормонотерапия гестагеном (Депо-провера по 500 мг еженедельно в течение трех месяцев), гемостимулирующая терапия, профилактика тромбозов, диспансерное наблюдение.

Сведения об авторах статьи:

Пушкарёв Василий Александрович – д.м.н., зав. отделением оперативной гинекологии ГБУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450098, г. Уфа, проспект Октября, 73/2. E-mail: lescha-pushkaryov@mail.ru

Меньшиков Константин Викторович – к.м.н., врач-ординатор отделения оперативной гинекологии ГБУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450098, г. Уфа, проспект Октября, 73/2.

Фансханова Рания Рязановна – врач-ординатор отделения оперативной гинекологии ГБУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450098, г. Уфа, проспект Октября, 73/2.

Уразин Ринат Рафаэлевич – врач-ординатор отделения оперативной гинекологии ГБУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450098, г. Уфа, проспект Октября, 73/2.

Хуснутдинов Шамиль Масгутович – к.м.н., зав. патоморфологическим отделением ГБУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450098, г. Уфа, проспект Октября, 73/2.

Пушкарёв Алексей Васильевич – врач – клинический ординатор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас операций при злокачественных опухолях женских половых органов / под ред. А.Х. Трахтенберга, В.И. Чисова, А.Д. Каприна. – М.: Издательский дом «Практическая медицина», 2015. – 199 с.
2. Вишневская, Е.Е. Справочник по онкогинекологии. – Минск: Беларусь, 1994. – 496 с.
3. Клиническая онкология: руководство для врачей / под ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – 376 с.
4. Нечаева, И.Д. Опухоли яичников. – Л.: Медицина, 1987. – 214 с.
5. Онкология: клинические рекомендации / под ред. М.И. Давыдова. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. – 679 с.
6. Опухоли женской репродуктивной системы / под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летагина, В.В. Кузнецова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 373 с.
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. – 236 с.
8. УЗИ в акушерстве и гинекологии / под ред. К.Л. Рейтер, Т.К. Бабагбеми. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 304 с.
9. Эхография в гинекологии. Изд. 2-е / под ред. И.А. Озерской. – М.: ВИДАР, 2013. – 564 с.
10. Philip J. Disais. Clinical Gynecologic oncology // Philip J. Disais, William T. Creasman. – Elsevier, 2012. – 346 p.

УДК 616.366-089.87.:616-089.168.1

© Ш.В. Тимербулатов, Р.А. Низамов, 2017

Ш.В. Тимербулатов, Р.А. Низамов

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНО-КАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

В настоящее время распространенность заболеваний гепатобилиарной системы среди населения имеет тенденцию к неуклонному росту и приобретает статус социальной болезни. В патологии билиарной системы ведущее место занимает желчно-каменная болезнь (ЖКБ), которая диагностируется на стадии сформировавшихся конкрементов.

В исследовании представлены данные о состоянии физической и психической сфер качества жизни у больных желчно-каменной болезнью. Обследовано 106 пациентов трудоспособного возраста, которым была выполнена холецистэктомия лапароскопическим доступом. Для оценки эффективности ускоренной физической реабилитации пациенты были разделены на две группы: I основная (n = 79), в которой проводилась ускоренная послеоперационная реабилитация и восстановительное лечение в санатории «Юматово», II сравнения (n = 27), больные этой группы наблюдались в амбулаторных условиях. После проведенного лечения отмечались клиническое улучшение, восстановление свободнорадикального окисления и улучшение уровня качества жизни. Анализ качества жизни в сфере физического и психологического здоровья выявил более высокие показатели у пациентов I группы в сравнении со II группой.

Ключевые слова: качество жизни, холецистэктомия, желчнокаменная болезнь, реабилитация.

Sh.V. Timerbulatov, R.A. Nizamov

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS AFTER CHOLECYSTECTOMY

Today, the prevalence of hepatobiliary system diseases among population has a tendency to continuous increase and is becoming a social disorder. The leading place among the pathologies of biliary system belongs to cholelithiasis, which can be diagnosed at the stage of crystallized concretions.

The study presents data on the physical and mental aspects of life quality in patients with cholelithiasis. A total of 106 working-age patients after laparoscopic cholecystectomy were studied. To evaluate the effectiveness of accelerated physical rehabilitation patients were divided into two groups: I - primary (n = 79), with rehabilitation treatment in the sanatorium "Yumatovo" and II - comparison group (n = 27) was observed in the outpatient setting. After treatment, clinical improvement was noted, as well as restoration of free radical oxidation and improvement of quality of life. Analysis of the quality of life in physical and mental health revealed significantly higher values in patients of the I group, compared with the patients of the II group.

Key words: quality of life, cholecystectomy, cholelithiasis, rehabilitation.

В настоящее время распространенность заболеваний гепатобилиарной системы среди населения имеет тенденцию к неуклонному росту и приобретает статус социальной бо-

лезни. В патологии билиарной системы ведущее место занимает желчно-каменная болезнь (ЖКБ), которая диагностируется на стадии сформировавшихся конкрементов [1,2]. При-

мерно у 25% населения земного шара старше 60 лет, и у трети населения старше 70 лет диагностируется ЖКБ [12,14].

Золотым стандартом лечения при ЖКБ является хирургическое лечение [6,8,10]. Фазовый переход от классической хирургии к новым лапароскопическим методам совпал с повсеместным внедрением принципов доказательной медицины [11,13]. Эффективность лечения оценивается не только по данным проведенного оперативного лечения, но и по отдаленным результатам и самочувствию пациента [3,7]. Понятие «качество жизни» стало применяться в научной терминологии в середине 20 века [4,5,9]. Изучение эффективности лечения пациентов с ЖКБ после холецистэктомии, а также оценка клинических и экономических показателей работы системы здравоохранения являются актуальными.

Цель исследования – изучить показатели качества жизни и динамику показателей свободнорадикального окисления у больных желчно-каменной болезнью после холецистэктомии.

Материал и методы

В исследование было включено 106 пациентов с ЖКБ после холецистэктомии, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Отбор пациентов проводился методом случайной выборки из числа оперированных по поводу ЖКБ в ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи» (г. Уфа) за период с 2013 по 2015 гг. Все пациенты были трудоспособного возраста (20-59 лет), средний возраст которых составил $47,0 \pm 2,1$ года. Женщин было 67 (63,2%), мужчин – 39 (36,7%). Диагноз желчно-каменной болезни верифицировался согласно МКБ 10 (K80). Длительность заболевания составила от 3-х лет и более.

Критерием исключения из исследования было наличие тяжелой сопутствующей патологии (онкопатология, хронические заболевания в стадии декомпенсации) и кардиохирургического вмешательства.

В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц сопоставимых по полу и возрасту.

Обследование проводилось до оперативного лечения и через месяц после.

Согласно приказу Минздравсоцразвития России от 27.01.2006 г. всем пациентам после холецистэктомии рекомендован санаторный этап реабилитации. На территории Республики Башкортостан санаторием, специализирующимся на лечении заболеваний органов пищеварения является санаторий «Юматово». Обследованные нами пациенты с

ЖКБ после холецистэктомии были разделены на две группы: I основная (n=79), в которой пациенты прошли реабилитацию в санаторных условиях, и II сравнения (n=27), в которой пациенты на этапе реабилитации наблюдались в амбулаторных условиях.

Согласно концепции ускоренной послеоперационной реабилитации для больных ЖКБ нами был разработан комплекс лечебных мероприятий.

Пациент после холецистэктомии из операционной поступал в палату интенсивной терапии, в которой в первые 2 часа после наркоза проводилось динамическое наблюдение. Через 4-6 часов пациенту рекомендовали вставать, ходить и принимать жидкую пищу. На следующий день после операции пациент должен свободно передвигаться по стационару на 100-150 метров. На 7-е сутки после холецистэктомии пациенты направлялись в санаторий «Юматово» для проведения дальнейшего восстановительного лечения, в которое входили диета, включавшая прием кумыса по 100 мл слабой крепости за 20 минут до приема пищи, терренкур и физиотерапия.

Состояние свободнорадикального окисления в плазме крови изучали по уровню продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов (ДК) и шиффовых оснований (ШО) по методу И.А. Волчегорского и соавт. (2000). Уровень ферментов антиоксидантной защиты определяли по активности каталазы (по методике М.А. Королюка и соавт. (1988)) и глутатионпероксидазы (с помощью набора Ransel Glutathione peroxidase (Randox Laboratories Ltd., США)).

Качество жизни оценивали по опроснику MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form) для определения физической и психологической сфер здоровья.

Изучение состояния печени и гепатобилиарной системы у больных ЖКБ проводилось на аппарате УЗИ Siemens acuson x300 (Германия), при необходимости проводили магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) на томографе Philips Achiva 1,5T (Нидерланды).

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Statistica for Windows версии 6.1 / Microsoft Office 7.0.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения свободнорадикального окисления у пациентов с ЖКБ выявили высокий исходный уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови: показатели диеновых конъюгатов (ДК) были выше на 25%, шиффовых ос-

нований (ШО) – на 21,7%. Активность ферментов антиоксидантной защиты была снижена: уровень каталазы на 28%, глутатионпероксидазы на 20,1% в сравнении с контролем.

Представленные данные указывают на участие свободнорадикального окисления в патогенезе ЖКБ и нарушениях защитных механизмов организма (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей свободнорадикального окисления у пациентов с желчно-каменной болезнью

Параметры	Группа				
	контрольная	до оперативного лечения		через месяц после операции	
		I	II	I	II
ДК, мкмоль/л	3,04±0,2	3,80±0,08 [#]	3,70±0,11 [#]	3,20±0,09*	3,50±0,08 [#]
ШО, мкмоль/л	1,85±0,12	0,44±0,03 [#]	0,45±0,01 [#]	0,32±0,01* [#]	0,37±0,02 [#]
Каталаза, усл.ед./г	17,5±0,56	12,58±0,26 [#]	13,01±0,35 [#]	17,3±0,37*	15,10±0,32 [#]
Глутатион-пероксидаза, усл.ед./г	71,6±0,24	57,20±0,21 [#]	57,5±0,3 [#]	70,1±0,34*	67,40±0,41 [#]

[#] p<0,05 в сравнении с контролем. * p<0,05 в сравнении со II группой.

В результате проведенного оперативного лечения и ускоренной реабилитации в санаторных условиях у больных I группы наблюдались значимое улучшение общего состояния и увеличение активности ферментов антиоксидантной защиты по сравнению со II группой. После лечения уровень продуктов ПОЛ снизился: в I группе показатель диеновых конъюгатов уменьшился на 15,8%, во II группе – на 5,5%; уровень шиффовых оснований на 27,3% и 7,8% соответственно. Показатели антиоксидантной защиты у пациентов I группы восстановились, а во II группе наблюдалась тенденция к снижению. Уровень каталазы увеличился на 37,5 % и 16,1%, глутатионпероксидазы – на 22,5% и 17,2% соответственно (табл. 1).

Как видно из представленных данных, в результате проведенной ускоренной реабилитации в санаторных условиях наблюдалась нормализация процессов свободнорадикального окисления, что указывает на восстановление компенсаторно-адаптационных возможностей организма.

Изучение состояния качества жизни по данным психического и физического здоровья у больных ЖКБ после оперативного лечения в I группе выявило улучшение, кроме показателя «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)», который был значимо выше в сравнении со II группой (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей качества жизни у пациентов после холецистэктомии

Показатели	контрольная	Группа			
		до оперативного лечения		через месяц после операции	
		I (n=79)	II (n=27)	I (n=79)	II (n=27)
Общее состояние здоровья (GH)	87,3±4,3	52,4±2,62	51,89±3,01	65,3±3,1***	56,1±2,9#
		P ₁₋₂ >0,05		P ₁₋₂ <0,05	
Физическое функционирование (PF)	81,1±4,1	50,6±2,53	51,5±2,74	65,2±2,68***	57,2±2,9#
		P ₁₋₂ >0,05		P ₁₋₂ <0,05	
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	89,1±4,4	52,6±2,6	51,9±2,87	66,4±2,1***	59,1±2,6#
		P ₁₋₂ >0,05		P ₁₋₂ <0,05	
Боль (BP)	91,5±4,5	52,8±2,6	50,9±3,4	68,8±2,4***	61,2±2,8***
		P ₁₋₂ >0,05		P ₁₋₂ <0,05	
Жизненная активность (VT)	91,5±4,5	46,3±2,3	47,7±3,1	68,1±3,4***	60,8±3,0***
		P ₁₋₂ >0,05		P ₁₋₂ <0,05	
Социальное функционирование (SF)	83,1±4,1	52,7±2,6#	54,1±3,0#	73,1±2,5***	65,2±2,9***
		P ₁₋₂ >0,05		P ₁₋₂ <0,05	
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	77,1±3,8	46,5±2,3#	46,1±3,5#	61,3±2,9***	55,0±2,7***
		P ₁₋₂ >0,05		P ₁₋₂ >0,05	
Психологическое здоровье (MH)	83,2±4,1	59,1±2,9#	61,2±3,5#	76,2±3,01**	67,1±3,2#
		P ₁₋₂ >0,05		P ₁₋₂ <0,05	

p<0,05 в сравнении с контролем. ** p<0,05 в сравнении с данными до лечения.

Анализ исходного уровня качества жизни у пациентов с ЖКБ показал, что уровень физического функционирования (PF) был на 37,6% ниже по сравнению с контрольной группой. Через месяц после проведения реабилитации показатель PF в I группе увеличился на 28% в сравнении с исходным уровнем, а во II группе – на 11%. Показатель ролевого функционирования, обусловленный фи-

зическим состоянием (RP) у обследуемых исходно был ниже на 40,9% в сравнении с контролем и указывал на ограничение жизнедеятельности пациентов с ЖКБ, через месяц после оперативного лечения показатель RP в I группе увеличился на 26,2%, а во II группе – лишь на 8,1%. Болевые ощущения играют значимую роль в ограничении повседневной деятельности, и показатель BP у пациентов с

ЖКБ исходно был ниже на 42,3%. Через месяц в I группе он увеличился на 30,3%, а во II группе – на 20,2 %.

Таким образом, показатели КЖ в физической сфере здоровья у пациентов после холецистэктомии были значимо выше в I группе по сравнению со II группой.

Показатели КЖ в сфере психологического здоровья у больных ЖКБ после холецистэктомии исходно были низкими в сравнении с контрольной группой. Так, у всех обследуемых определялось ограничение жизненной активности вследствие эмоциональных проблем (VT), и данный показатель был ниже на 49,4% в сравнении с группой контроля, через месяц он увеличился в I группе на 47%, во II группе – на 27,4%. Показатель «Социальное функционирование» (SF) исходно был ниже на 46,6% в сравнении с контролем, после лечения этот показатель увеличился на 38,7% и 20,5% соответственно. Показатель «Роль в функционировании, обусловленный эмоциональным состоянием» (RE), был ниже на 39,7% в сравнении с группой контроля, а на фоне лечения увеличился на 31,8% и 19,3% соответственно.

Анализ эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ЖКБ после холецистэктомии показал более значимые улучшения качества жизни в сфере психологического здоровья у пациентов I группы, которым проводилась ускоренная реабилитация в санаторных условиях.

Таким образом, применением санаторного этапа при проведении ускоренной реабилитации пациентов с ЖКБ после холецистэктомии рекомендуется для повышения компенсаторно-адаптационных возможностей организма.

Выводы

1. В результате проведенного оперативного лечения и ускоренной реабилитации в санаторных условиях у больных с ЖКБ наблюдалась нормализация показателей свободнорадикального окисления – снижение уровня перекисного окисления липидов и повышение уровня ферментов антиоксидантной защиты.

2. Реабилитация пациентов после холецистэктомии в санаторных условиях обуславливала значимое улучшение показателей качества жизни в сферах физического и психологического здоровья в сравнении с пациентами, которые наблюдались амбулаторно.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)223-24-21. E-mail: timersh@yandex.ru.
Низамов Руслан Айратович – соискатель кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)223-24-21. E-mail: nizamgik@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология: национальное руководство / Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация медицинских обществ по качеству/ под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 700 с.
2. Болезни билиарного тракта / под ред. И.В. Маева. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2010. – 88 с.
3. Билиарный сладж: нерешенные вопросы / С.Н. Мехтиев [и др.] // Лечащий врач. – 2007. – № 6. – С. 4-7.
4. Ильченко, А.А. Фармакотерапия при заболеваниях желчного пузыря и желчных путей. – М.: МИА, Герус, 2010. – 160 с.
5. Курбанбаев О.И. Оценка качества жизни больных после лапаротомной и лапароскопических холецистэктомий // Известия ВУЗов Кыргызстана. - 2016. - № 9. - С. 30-32.
6. Clinical benefits after the implementation of a multimodal perioperative protocol in elderly patients / J.E. Aguilar-Nascimento [et al.] // Arq. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 47(2). – P. 47.
7. Colonic Surgery With Accelerated Rehabilitation or Conventional Care / L. Basse [et al.] // Dis Colon Rectum. – 2004. – Vol. 47(3). – P. 271-278.
8. Grigoraş I. Fast-track surgery – a new concept – the perioperative anesthetic management / I. Grigoraş // Jurnalul de Chirurgie, Iasi. – 2007, Vol. 3, N. 2. – P.89-91.
9. A fast-track program reduces complications and length of hospital stay after open colonic surgery / S. Muller [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136. – P. 842-847.
10. Kehlet convalescence after colonic resection with fast-track versus conventional care / D.H. Jakobsen [et al.] // Scandinavian Journal of Surgery. – 2004. – Vol. 93. – P. 24-28.
11. Abdominal incisions-vertical or transverse? / E. Harold [et al.] // Postgraduate Medical Journal. – 1984. – Vol. 60. – P. 407-410.
12. Rahbari, N.N. Current practice of abdominal wall closure in elective surgery – Is there any consensus? / N.N. Rahbari, P. Knebel, M.K. Diener // BMC Surg. – 2009. – Vol. 9. – P. 8.
13. Fairclough L. D. Design and Analysis of Quality of Life Studies in Clinical Trials. - Charman & Hall/CRC, 2002. – P. 164-177.
14. Kind, P. Measuring success in health care - the time has come to do it properly / P. Kind, A. Williams // Health Policy Matter. – 2004, Issue 9. – P. 1-8.

Г.С. Тупиневич¹, Т.В. Антипина², В.Г. Шамратова²
**ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КРАСНОЙ КРОВИ
 НА ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
 И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА СТУДЕНТОВ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

В связи с прогрессирующим ухудшением состояния здоровья молодежи особую значимость приобретает проблема повышения резервов здоровья и адаптивных возможностей организма. В настоящее время у девушек часто диагностируется анемия, вызванная снижением концентрации гемоглобина в крови. В статье рассматриваются связи показателей функционального состояния эритроцитов с физическими возможностями организма и психоэмоциональным статусом у 258 студенток. Определяли основные показатели эритроцитов, оценивали физическую выносливость по величине кардиореспираторного индекса, физическую работоспособность по величине максимального потребления кислорода и психоэмоциональное состояние по результатам анкетирования. Выявлено, что уровень физической выносливости коррелирует с содержанием гемоглобина, средним объемом эритроцитов и их насыщенностью гемоглобином. Изменение указанных показателей эритроцитов не влияет на физическую работоспособность. Показатели психоэмоционального статуса студенток коррелируют с физической работоспособностью и мощностью работы.

Ключевые слова: анемия, физическая выносливость, физическая работоспособность, максимальное потребление кислорода, психоэмоциональное состояние.

G.S. Tupinevich, T.V. Antipina, V.G. Shamratova
**THE INFLUENCE OF THE FUNCTIONAL STATE OF RED BLOOD
 ON THE INDICATORS OF PHYSICAL CAPACITY AND PSYCHO-EMOTIONAL
 STATUS OF STUDENTS**

Due to progressive deterioration of the health status of youth, the problem of increasing the reserves of health and adaptive capabilities of the organism becomes especially important. Currently, girls are often diagnosed with anemia, caused by a decrease in the concentration of hemoglobin in the blood. The article deals with the relationship between the indicators of erythrocytes and the physical capabilities of the organism together with the emotional status of 258 female students of the university. The study determined the main indicators of erythrocytes, assessed physical endurance by the size of the cardiorespiratory index, physical performance in terms of the maximum consumption of oxygen and emotional state according to the results of the questionnaire. It was revealed that the level of physical endurance correlates with the hemoglobin content, the average volume of erythrocytes and their hemoglobin saturation. The change in these erythrocyte indices does not affect the physical capacity. The indicators of the emotional status of students correlate with physical endurance and work capacity.

Key words: anemia, maximum oxygen consumption, physical endurance, physical working capacity, emotional state.

Проблема повышения резервов здоровья и адаптивных возможностей организма приобретает в настоящее время особую значимость в связи с прогрессирующим ухудшением состояния здоровья молодежи. На сегодняшний день около 1,5 млн. студентов вузов имеют различные заболевания [11]. Среди девушек широко распространенным патологическим состоянием является анемия, вызванная главным образом снижением концентрации гемоглобина в крови (менее 120 г/л по критерию Всемирной организации здравоохранения) [2]. Полноценное снабжение кислородом является необходимым условием для нормального функционирования всех клеток организма, его недостаточное поступление в ткани нарушает деятельность сердечнососудистой и центральной нервной систем, сопровождается повышенной утомляемостью, раздражительностью и т.д. [1,12]. В этой связи представляет интерес изучение связи между содержанием гемоглобина и показателями физических возможностей и психоэмоционального статуса девушек-студенток.

Цель исследования – изучение влияния функционального состояния красной крови на показатели физической выносливости и работоспособности, а также уровень тревожности студенток.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 258 студенток в возрасте 17 лет – 21 года, в периферической крови которых с помощью гематологического анализатора «ADVIA 60» («BAYER», Германия) определяли содержание гемоглобина (HGB (г/л), количество эритроцитов RBC ($10^{12}/л$), гематокрит – HCT (%), средний объем эритроцитов – MCV (фл), среднее содержание HGB в одном эритроците – MCH (пг), среднюю концентрацию HGB в эритроцитах – MCHC (г/л) и ширину распределения эритроцитов по объему – RDW.

В 1-ю группу вошли 194 девушки, в крови которых уровень гемоглобина превышал показатель 120 г/л. Во 2-ю группу вошли 64 (24%) девушки, концентрация HGB в крови которых оказалась ниже 120 г/л. Из них у 92% наблюдалась анемия легкой степени тя-

жести (концентрация HGB 119-90 г/л), у 4% – анемия средней степени тяжести (89-70 г/л) и у 3% девушек была тяжелая степень анемии (концентрация HGB ниже 70 г/л) [13].

Физическую выносливость оценивали по кардиореспираторному индексу Самко (КРИС) в адинамической фазе (КРИСад) [5]. Для определения КРИС у студенток последовательно измеряли артериальное давление, частоту сердечных сокращений, максимальное давление выдоха, определяли жизненную емкость легких и время максимальной задержки дыхания. Расчет КРИС проводили по формуле:

$$\text{КРИС} = \frac{\text{ЖЕЛ} + \text{МДВ} + \text{МЗД} + \text{возраст}}{\text{САД} + \text{ДАД} + \text{ЧСС}}$$

где: ЖЕЛ – жизненная емкость легких (за единицу измерения принимали 100 мл объема); МДВ – максимальное давление выдоха (мм рт. ст); МЗД – максимальная задержка дыхания после спокойного выдоха (с); возраст – количество полных лет; САД – систолическое давление (мм рт. ст); ДАД – диастолическое давление (мм рт. ст); ЧСС – частота сердечных сокращений.

Физическую работоспособность вычисляли по величине максимального потребления кислорода (МПК) [4], для определения которого студенты совершали восхождение на ступеньку высотой 33 см в течение 5 мин. Во время восхождения на ступеньку подсчитывали количество циклов (число подъемов на ступеньку за 1 мин). После окончания 5-й минуты восхождения на ступеньку определяли ЧСС в течение первых 10 с. Расчет мощности работы выполнялся по формуле:

$$N = K \times P \times h \times n,$$

где: N – мощность работы (кгм/мин); K – коэффициент, учитывающий величину работы при спуске со ступеньки (для взрослой группы – 1,5); P – вес испытуемого (кг); h – высота ступеньки (м); n – число подъемов в минуту.

Учитывая мощность работы, расчет МПК проводился по формуле:

$$\text{МПК} = A \times \sqrt{\frac{N}{N - \Pi}} \times K_1$$

где: A – коэффициент поправки к формуле в зависимости от возраста и пола (для взрослой группы – 1,29); N – мощность работы (кгм/мин); Н – пульс на 5-й минуте (уд/мин); - Π – коэффициент поправки к пульсу (для взрослой группы – (-60)); K₁ – возрастной коэффициент (17 лет – 0,860, 18 лет – 0,853, 19 лет – 0,846, 20 лет – 0,831, 21 год – 0,823).

Индекс Гарвардского степ-теста (ИГСТ) применяется для оценки уровня физической работоспособности по реакции сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку [10].

Испытуемые совершали восхождение на ступеньку высотой 33 см в течение 5 мин с частотой 30 раз в мин. После завершения нагрузки у студентов подсчитывалась ЧСС за 30с на 2-, 3-, 4-й минутах восстановления. Расчет ИГСТ производился по формуле:

$$\text{ИГСТ} = \frac{t \times 100}{(f_1 + f_2 + f_3) \times 2}$$

где: t – время работы в секундах; f₁, f₂, f₃ – ЧСС за 30с на 2-, 3-, 4-й минутах восстановления.

Оценка результатов Гарвардского степ-теста: отличная работоспособность – более 90 усл. ед, очень хорошая – 81-90 усл. ед, хорошая – 71-80 усл. ед, достаточная – 61-70 усл. ед, плохая – 51-60 усл. ед, очень плохая – менее 50 усл. ед.

Для оценки психоэмоционального состояния использовались: шкала оценки уровня реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина [3,9] и тест «Самооценка психических состояний» по Айзенку [6].

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica (версия 10.0.0., Statsoft, 2012). Для определения достоверных различий между средними значениями сравниваемых признаков использовали критерий Стьюдента. Взаимосвязи между показателями изучали методами корреляционного и факторного анализов.

Результаты и обсуждение

В группе девушек с пониженным содержанием гемоглобина было обнаружено изменение большинства базовых показателей красной крови. Так, у студенток 2-й группы гематокрит составлял 82% от уровня контроля. Индивидуальные характеристики эритроцитов (средний объем эритроцита и среднее содержание гемоглобина) в этой группе также оказались ниже на 12% и 16% соответственно, чем у здоровых студенток. Заметно снижается и степень насыщенности гемоглобином отдельных эритроцитов, по которой судят о дефиците железа (табл. 1).

Таблица 1

Показатели красной крови в группах обследованных девушек		
Показатели	Группа 1	Группа 2
HGB, г/л	129±1,23	101±3,06***
RBC, 10 ¹² /л	4,47±0,05	4,18±0,12*
HCT, %	41,25±0,40	33,90±1,13***
MCV, фл	92,32±0,72	81,34±3,98***
MCH, пг	28,79±0,25	24,24±1,11***
MCHC, г/л	322,28±2,40	307,50±3,57***
RDW, %	16,02±0,08	15,84±0,17

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Уменьшение общей дыхательной поверхности крови, обусловленное снижением размеров эритроцитов на фоне уменьшения их наполненности гемоглобином, способствует развитию гипоксии в тканях. Учитывая, что недостаточное снабжение кислородом мышечной ткани может оказывать негативное влияние на физические возможности организма, мы сравнили показатели физической выносливости и работоспособности (табл. 2).

Таблица 2
Показатели физической выносливости и работоспособности в группах обследованных девушек

Показатели	Группа 1	Группа 2
КРИСад, усл.ед.	0,52±0,01	0,46±0,01*
МПК, мл/кг	38,80±0,58	37,68±0,81
Мощность работы, кгм/мин	691,09±20,04	676,36±18,63
ИГСТ, усл.ед.	73,64±4,63	81,86±5,11

* Статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Выяснилось, что у девушек с пониженной концентрацией гемоглобина в периферической крови достоверно уменьшается уровень КРИСад. При расчёте коэффициентов корреляции выявилось наличие тесной положительной корреляции (0,47) между величиной КРИСад и содержанием гемоглобина. Достоверные корреляционные связи установлены между КРИСад и рядом других параметров красной крови: MCV (0,42), MCH (0,50) и MCHC (0,55) (рис. 1).

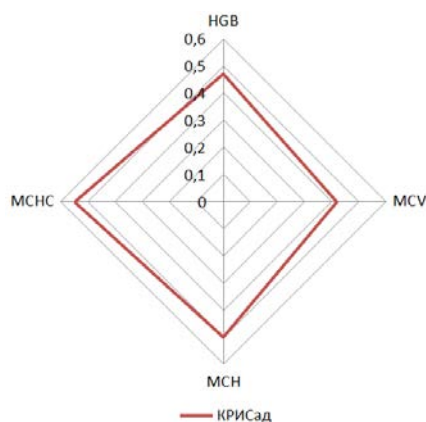


Рис. 1. Корреляционные связи между КРИСад и параметрами эритроцитов

Таким образом, ведущим фактором, определяющим снижение физической выносливости девушек, являются изменение индивидуальных характеристик эритроцитов, уменьшение их корпускулярного объема и насыщенности гемоглобином.

Показатели физической работоспособности в группах обследованных значимо не различаются и сохраняются у студенток с пониженным уровнем гемоглобина на приемлемом уровне.

Полученные результаты соответствуют данным ряда исследований, согласно которым энергетические запросы организма удовлетво-

ряются разными путями, причем основой для физической выносливости служат аэробные процессы, а мощности работы – и аэробные, и анаэробные [7,8]. В силу этого дефицит кислорода в тканях у девушек 2-й группы сказывается в первую очередь на кислородзависимых процессах (физическая выносливость) и не влияет на процессы, которые могут протекать как в аэробном, так и в анаэробном режиме (физическая работоспособность).

При оценке показателей психоэмоционального состояния по методике Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина установлено, что у девушек 2-й группы выше личностная тревожность по сравнению с 1-й группой ($p=0,021$), а реактивная тревожность не отличается от среднего уровня тревожности у здоровых студенток.

По результатам теста самооценки психических состояний Айзенка выяснилось, что у студенток с пониженным содержанием гемоглобина достоверно выше тревожность, чем в 1-й группе ($p=0,027$) и достоверно ниже уровень агрессивности ($p=0,032$). Такие психические показатели как фрустрация и ригидность, существенно не различались.

Для выявления взаимосвязей физических возможностей и психоэмоциональных особенностей студенток с уровнем насыщенности крови гемоглобином использовали факторный анализ. Факторные структуры учтенных показателей у испытуемых представлены в табл. 3.

Таблица 3
Факторная структура показателей психоэмоционального состояния и физических возможностей организма

Показатели	F1	F2	F3
HGB, г/л	0,70		
РТ, усл. ед.		0,75	
ЛТ, усл. ед.			0,71
Мощность работы, кгм/мин			0,71
МПК, мл/кг			
ИГСТ, усл.ед.		-0,68	
КРИСад, усл.ед.	0,71		
Дисперсия, %	22	20	18

Примечание. Указаны только достоверные корреляции переменных с фактором.

В ходе анализа выделено три фактора, из которых F1 характеризует связи физических возможностей организма с общим содержанием гемоглобина в крови. При этом чем выше концентрация HGB в крови, тем больше физическая выносливость (КРИСад). Фактор F2 отражает повышение реактивной тревожности испытуемых при снижении показателей их физической работоспособности (ИГСТ). F3 описывает связи с фактором личностной тревожности и мощностью работы: при более высоком уровне личностной тревожности выше мощность работы. Вместе с тем не обнаружено

прямой связи между содержанием гемоглобина и показателями психоэмоционального состояния обследованных студенток.

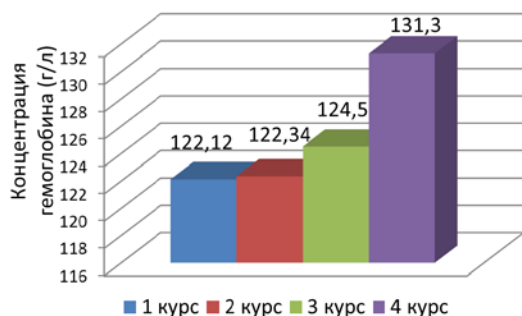


Рис. 2. Концентрация гемоглобина у девушек-студенток в динамике обучения в вузе

Следует заметить, что при сравнении содержания гемоглобина у студенток в динамике обучения (без учета индивидуальных различий) выявлено достоверное различие между

средними величинами показателя у студенток 1- и 4-го курсов ($p=0,007$). Можно констатировать, что в целом к концу обучения имеет место тенденция к нормализации уровня гемоглобина в периферической крови (рис. 2).

Выводы

1. Уменьшение концентрации гемоглобина в крови у девушек-студенток (ниже 120 г/л) сопровождается снижением уровня физической выносливости без существенного изменения физической работоспособности.

2. Величина кардиореспираторного индекса положительно коррелирует с содержанием гемоглобина, объемом эритроцитов и степенью насыщенности гемоглобином эритроцитов.

3. Девушкам с гипоксией свойственна повышенная тревожность, а также менее выраженная агрессивность по сравнению со здоровыми студентами.

Сведения об авторах статьи:

Тупиневич Галина Сергеевна – к.б.н., доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000 г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gali-tu@mail.ru.

Антипина Татьяна Валерьевна – магистр первого года обучения биологического факультета ФГБОУ ВО БашГУ. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32. E-mail: antipina-tania@mail.ru.

Шамратова Валентина Гусмановна – д.б.н., профессор кафедры физиологии и общей биологии, биологического факультета ФГБОУ ВО БашГУ. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32. E-mail: shamratovav@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадырова, К. М. Гематология: новейший справочник / К. М. Абдулкадырова. – М.: Эссмо, 2004. – 928 с.
2. Алексеев, Н. А. Анемии / Н. А. Алексеев. – СПб.: Гиппократ, 2004. – 512 с.
3. Батаршев, А. В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности. – СПб.: Речь, 2005. – 208 с.
4. Бердников, И. Г. Массовая физическая культура в вузе. – М.: Высш. школа, 1991. – 240 с.
5. Гридин, Л. А., Ихалайнен А. А., Богомолов А. В., Ковтун А. Л., Кукушкин Ю. А. Методы исследования и фармакологической коррекции физической работоспособности человека. – М.: Медицина, 2007. – 104 с.
6. Дерманова, И. Б. Диагностики эмоционально-нравственного развития. – СПб.: Речь, 2002. – 172 с.
7. Елисеев, Е. В. Интервалокардиографическое определение механизмов адаптации кардиореспираторной системы / Е. В. Елисеев // Вестник Челябинского государственного университета. – 2014. – № 1. – С. 38–41.
8. Капилевич, Л. В. Спортивная биохимия с основами спортивной фармакологии. – Томск: Изд-во Томского политехнического ун-та, 2011. – 152 с.
9. Колесникова, Г. И. Психодиагностика школьников: тексты, пояснения. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2009. – 282 с.
10. Копейкина, Е. Н. Модификация Гарвардского степ-теста для оценки функциональных возможностей студентов с отклонениями в состоянии здоровья / Е. Н. Копейкина // Физическое воспитание студентов. – 2016. – №4. – С. 44-50.
11. Литвицкий, П. Ф. Патопфизиология: учебник. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2003. – Т. 2. – 808 с.
12. Полуэктова, О. Ю. Важнейшие анемии в общей врачебной практике. Гипорегенеративные анемии / О. Ю. Полуэктова, Ю. Н. Токарева // Земский врач. – 2011. – № 4. – С. 9-13.
13. Рукавицын, О. А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях / О. А. Рукавицын // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 296-304.

УДК 616.6

© Коллектив авторов, 2017

Л.С. Демидко, В.И. Руденко, Ю.Л. Демидко, М.Э. Еникеев, М.В. Амосова, Ж.Ш. Иноят ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОПОРОЗА И ПОВЫШЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Результаты проведенных эпидемиологических исследований установили связь мочекаменной болезни (МКБ) с сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической болезнью почек, диабетом и метаболическим синдромом.

Возникновение, прогрессирование и рецидив МКБ зависят от множества причин, одной из которых является состояние обмена кальция, поскольку это основной элемент, составляющий мочевой камень.

Целью исследования явилось выявление факторов риска остеопороза (ОП) и клинических проявлений метаболического синдрома у больных МКБ.

В исследовании участвовали 44 пациента с МКБ. Изучение факторов риска остеопороза проводили путем анкетирования больных. Клиническое обследование включало измерение окружности талии, определение индекса массы тела и суточной экскреции кальция.

У 20 (45,5%) пациентов с МКБ были выявлены факторы риска ОП. Отмечено преобладание факторов риска ОП у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) 25 кг/м² и более ($p=0,0937$), а также при окружности талии 80 см и более ($p=0,022$).

Таким образом, на основании результатов анализа факторов риска остеопороза, клинических проявлений метаболического синдрома, показателей суточной экскреции кальция у пациентов с МКБ подтверждено существование патогенетической связи остеопороза, метаболического синдрома и МКБ.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, рецидив, остеопороз, индекс массы тела, метаболический синдром.

L.S. Demidko, V.I. Rudenko, Yu.L. Demidko, M.E. Enikeev, M.V. Amosova, Zh.Sh. Inoyatov OSTEOPOROSIS RISK FACTORS AND BODY WEIGHT INCREASE IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS

The results of the conducted epidemiological research revealed the connection between urolithiasis and cardiovascular diseases, chronic kidney disease, diabetes and metabolic syndrome.

Development, progressing and recurrence of urolithiasis depend on many reasons, one of which is the state of calcium exchange, because it's the main element, making up the calculus.

The study aimed to reveal the risk factors for osteoporosis development and clinical manifestations of metabolic syndrome in patients with urolithiasis.

The study included 44 patients with urolithiasis. Risk factors were assessed using questionnaire, clinical examination included waist circumference measurement, determination of BMI and daily calciuria.

Risk factors for osteoporosis development were revealed in 20 (45.5%) of patients with urolithiasis. These risk factors prevailed in patients with BMI 25 kg/m² and more ($p=0,0937$), as well as waist circumference being 80 cm and more ($p=0,022$).

Thus, the results of analysis of osteoporosis risk factors, clinical manifestations of metabolic syndrome, indices of daily calciuria in patients with urolithiasis proved the existence of pathogenetic connection of osteoporosis, metabolic syndrome and urolithiasis.

Key words: urolithiasis, recurrence, osteoporosis, BMI, metabolic syndrome

Возникновение, прогрессирование и рецидив мочекаменной болезни (МКБ) зависят от множества причин, одной из которых является состояние обмена кальция, поскольку это основной элемент, составляющий мочевой камень [1]. Мочекаменная болезнь – это системное заболевание, связанное с состоянием костной ткани и наличием симптомов метаболического синдрома [11].

Величина экскреции кальция является одним из значимых показателей, характеризующих проявление остеопороза (ОП). Последствия остеопороза, связанные с изменением структуры костей и повышением вероятности переломов, не только снижают качество жизни, но и определяют повышение смертности у определенной категории пациентов [2]. Потеря кальция, связанная со снижением плотности костной ткани, потенциально может обуславливать развитие МКБ [3]. Снижение плотности костной ткани сопровождается увеличением частоты камней в почках [4]. Выявление факторов риска ОП и связанного с ним нарушения кальциевого обмена представляет интерес в отношении метафилактики и профилактики МКБ. Так, физическая активность и применение бисфосфонатов, замедляющих патологический обмен костной ткани, позволяют снизить риск образования камней в почках у пациентов с остеопорозом [5].

Также существуют различные мнения относительно влияния массы тела как на остеопороз, так и на течение мочекаменной болезни. Выявлено повышение частоты остеопороза при сахарном диабете, который зависит от длительности и степени нарушений

углеводного обмена [6]. Существует точка зрения, что МКБ является одним из компонентов метаболического синдрома [2,7,8]. Результаты эпидемиологических исследований показали наличие связи между МКБ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической болезнью почек, диабетом, метаболическим синдромом [9]. Последний характеризуется повышенным риском нарушения функции почек, однако патогенетические механизмы этого процесса малоизвестны [10].

Целью исследования явилось выявление факторов риска остеопороза и клинических проявлений метаболического синдрома у больных МКБ.

Материал и методы

В исследовании принимало участие 44 больных МКБ, средний возраст которых составил $47,6 \pm 14,0$ года. Мужчин было 24 (54,5%), женщин – 20 (45,5%).

Поскольку патогномичных симптомов остеопороза нет, то исследование факторов риска данного состояния является основой его диагностики. Наличие факторов риска ОП у больных МКБ определяли с помощью разработанной анкеты, в которой пациенты указывали наличие переломов, табакозависимости, диареи и др.

Существуют различные критерии диагностики метаболического синдрома. Согласно рекомендациям 2009 г., принятым International Diabetes Federation, National Heart, Lung, and Blood Institute, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, American Heart Association, диагностическими критериями метаболического синдрома являются ре-

зультаты измерения окружности талии, определяемые страной проживания и типом популяции, повышение уровня триацилглицеридов выше 150 мг%, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 40 мг% у мужчин и менее 50 мг% у женщин, повышение систолического АД более 130 мм рт. ст. и диастолического более 85 мм рт. ст., повышение уровня глюкозы в плазме натощак более 100 мг% [12].

При анкетировании пациенты уточняли свой рост и вес, на основании которых был определен индекс массы тела (ИМТ), среднее значение которого составило $27,55 \pm 5,90$ кг/м². У 17 (38,6%) пациентов ИМТ составил 20-24 кг/м², а у 27 (61,4%) – 25 кг/м² и более. Значимых различий распределения пациентов с нормальной и повышенной массой тела среди мужчин и женщин не выявлено ($p=0,340$).

Повышение АД выявлено у 8 (18,2%) пациентов, повышение показателя глюкозы натощак – у 1 (2,3%) пациента. У 17 (38,6%) больных МКБ окружность талии была менее 80 см, у 27 (61,4%) – 80 см и более. Значимых различий распределения этих показателей среди мужчин и женщин не выявлено ($p=0,8669$). Таким образом, наиболее распространенным клиническим проявлением метаболического синдрома у обследованной группы пациентов с МКБ было увеличение объема талии более 80 см.

В исследование не включали пациентов с резидуальными камнями, с частым рецидивом (3 и более камня за последние три года), с ранним (до 25 лет) развитием заболевания, пациентов с семейным и генетическим анамнезом, а также с аномалиями и единственной почкой, пациентов с саркоидозом и гиперпаратиреозом. Обследованные пациенты не принимали медикаментов, пищевых добавок, содержащих кальций и витамин Д.

Данные представлены с применением методов описательной статистики. Сравнение данных выполняли с применением критериев хи-квадрат и Крускал-Уоллиса. Различия признавали значимыми при значении P менее 0,005. Расчеты выполнены с применением программы MedCalc [13].

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования факторы риска ОП были выявлены у 20 (45,5%) пациентов с МКБ. Среди 17 больных с ИМТ 20-24 кг/м² факторы риска ОП выявлены у 5 (11,4%), а из 27 больных с ИМТ 25 кг/м² и более – у 15 (34,1%) пациентов (рис. 1). Отмечено статистически незначимое преобладание

факторов риска ОП у пациентов с ИМТ 25 кг/м² и более ($p=0,0937$).

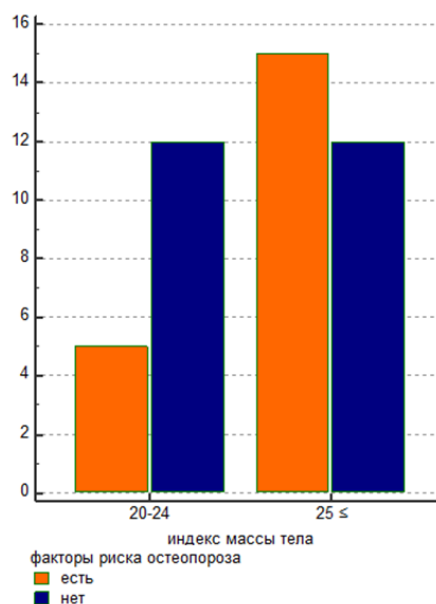


Рис. 1. Факторы риска ОП при различном индексе массы тела у пациентов с МКБ

Из 17 пациентов с МКБ с окружностью талии менее 80 см факторы риска ОП выявлены у 4 (23,5 %), а из 27 с окружностью талии 80 см и более – у 16 (59,3 %) пациентов (рис. 2).

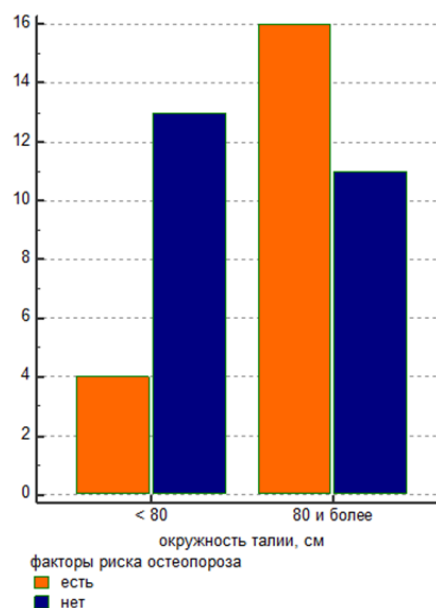


Рис. 2. Факторы риска ОП при различных показателях окружности талии у пациентов с МКБ (n=44)

Анализ показателей ИМТ и окружности талии в возрастных группах показал, что из 19 пациентов с МКБ в возрасте до 45 лет ИМТ 25 кг/м² и более наблюдался у 9 человек, а среди 25 пациентов 45 лет и старше – у 18 ($p=0,1004$). Больных с объемом талии 80 см и более в возрасте до 45 лет было 10, а после 45 лет – 17 человек (рис. 3).

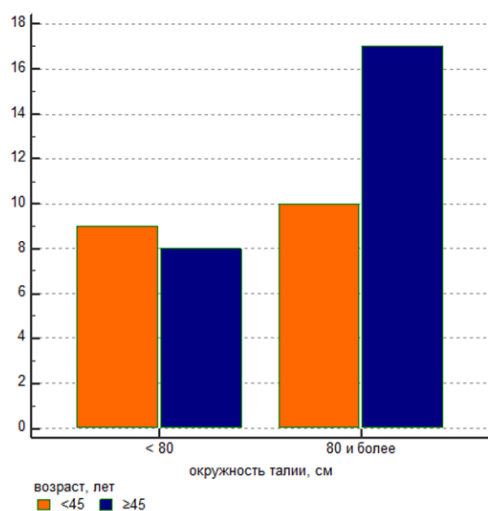


Рис. 3. Окружность талии у больных МКБ в различных возрастных группах (n=44)

В настоящее время установлено, что фактором образования и рецидива мочекаменной болезни является уровень экскреции кальция, а результатом остеопороза - увеличение экскреции кальция с мочой (гиперкальциурия) [14]. Таким образом, повышенное выделение кальция почками объединяет данные патологические состояния. Далее нами проведен анализ суточной экскреции кальция и показателей, характеризующих риск развития остеопороза и метаболического синдрома.

Суточная экскреция кальция при наличии факторов риска ОП у больных МКБ составила 5,4 (1,1-9,9) ммоль/сут, а при отсутствии факторов риска ОП – 6,3 (2,7-11,2) ммоль/сут (рис. 4).

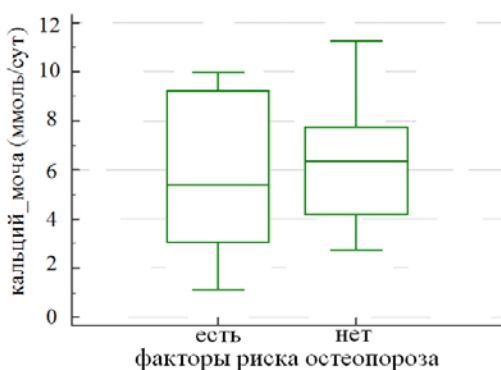


Рис. 4. Суточная экскреция кальция и факторы риска остеопороза при МКБ (n=44)

Значимых различий суточной экскреции кальция у пациентов с МКБ при наличии или отсутствии факторов риска ОП не выявлено ($p=0,711$).

У пациентов с ИМТ 20-24 кг/м² суточная экскреция кальция составила 5,4 (2,7-11,2) ммоль/сут. У пациентов с ИМТ 25 кг/м² и более отмечена большая суточная экскреция кальция, однако статистически не значимая ($p=0,6338$) – 6,6 (1,1-9,9) ммоль/сут (рис. 5).

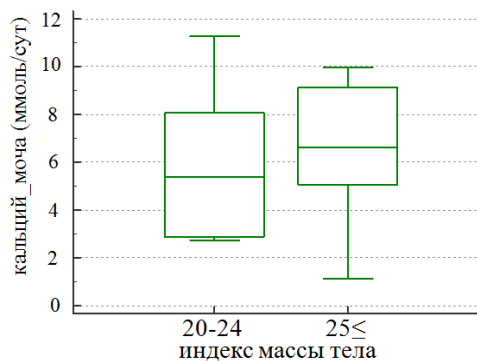


Рис. 5. Индекс массы тела и суточная экскреция кальция у пациентов с МКБ (n=44)

У пациентов с МКБ с окружностью талии 80 см и более суточная экскреция кальция была выше по сравнению с пациентами, у которых объем талии был менее 80 см, и составила 6,6 (1,1-9,9) и 5,55 (2,7-10) ммоль/сут соответственно ($p=0,6343$) (рис. 6).

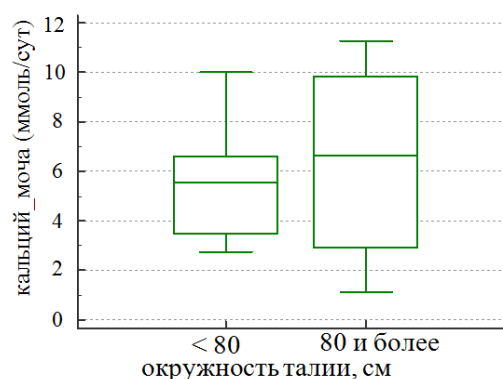


Рис. 6. Окружность талии и суточная экскреция кальция при МКБ (n=44)

Проведенный анализ позволил установить значимое преобладание факторов риска ОП ($p=0,022$), а также повышенную суточную экскрецию кальция у пациентов с МКБ, которые имели окружность талии 80 см и более. Таким образом, окружность талии является значимым показателем метаболического синдрома, связанным с факторами риска остеопороза.

Значимых различий суточной экскреции кальция у пациентов с мочекаменной болезнью при наличии или отсутствии факторов риска ОП не выявлено ($p=0,711$). Поскольку МКБ – это мультифакторное заболевание, в данной группе на экскрецию кальция могут влиять и другие патологические состояния, в частности метаболический синдром. Так, у пациентов с ИМТ 25 кг/м² и более, отмечена большая суточная экскреция кальция ($p=0,6338$).

Поскольку окружность талии является одним из клинических показателей выраженности метаболического синдрома, то полученные данные могут быть использованы при обследовании пациента с МКБ и выборе дальнейшей тактики лечения.

Заключение

На основании уточнения факторов риска остеопороза у пациентов с МКБ, показателей метаболического синдрома, а также точной экскреции кальция подтверждено су-

ществование патогенетической связи данных заболеваний. Чаще всего факторы риска остеопороза и повышенная суточная экскреция кальция были связаны с увеличением окружности талии.

Сведения об авторах статьи:

Демидко Лилия Саидовна – аспирант кафедры урологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2 стр. 1. E-mail: klubnika47@yandex.ru.

Руденко Вадим Игоревич – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2 стр. 1. E-mail: rudenko-vadim@rambler.ru.

Демидко Юрий Леонидович – д.м.н., врач клиники урологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2 стр. 1. E-mail: demidko1@mail.ru.

Еникеев Михаил Эликович – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2 строение 1. E-mail: enikmic@mail.ru.

Амосова Мария Вадимовна – аспирант ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2 стр. 1. E-mail: amosov-av@yandex.ru.

Иноят Жасур Шукратович – врач клиники урологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2 стр. 1. E-mail: inoyat@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И. Мочекаменная болезнь как новый компонент метаболического синдрома / О.И. Аполихин [и др.]// Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. - № 2. – С. 117.
2. Лесняк, О. М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 176 с.
3. Мкртумян А.М. Особенности минерального обмена и костной системы при некоторых эндокринных заболеваниях: автореф. дисс... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 43 с.
4. Таганович, А. Д. Патологическая биохимия / А.Д. Таганович, Э.И. Олецкий, И.Л. Котович. - М.: БИНОМ, 2016. - 448 с.
5. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition / ST Cho [et al.] // Int J Urol. – 2013. – Vol.20, N 2. – P.208-213.
6. Etiopathogenic factors of the different types of urinary lithiasis / M. Arrabal-Martín [et al.] // Arch Esp Urol. – 2017. – Vol. 70(1). – P. 40-50.
7. Risk of renal stone formation induced by long-term bed rest could be decreased by premedication with bisphosphonate and increased by resistive exercise / A. Okada [et al.]// Int J Urol. – 2008. – Vol. 15, N. 7. – P. 630-635.
8. Pathophysiology-based treatment of urolithiasis / T. Yasui [et al.]// Int J Urol. – 2017. – Vol. 24(1). – P. 32-38.
9. Metabolic syndrome contributes to renal injury mediated by hyperoxaluria in a murine model of nephrolithiasis / J. Sáenz-Medina [et al.] // Urolithiasis. - 2017. <https://doi.org/10.1007/s00240-017-0979-9>
10. Role of IBM on litogenic risk in women with idiopathic calcium nephrolithiasis and controls / A. Nouvenne [et al.] // Urol. Research. - 2008. - Vol. 36, N. 3-4. - P.223.
11. MedCalc Statistical Software version 17.0.4 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium, <https://www.medcalc.org> и 2017).
12. Lindsay R. Дефицит эстрогенов. / Л. Джозеф Мелтон III Б. Лоренс Риггз. Остеопороз. - М.: Бином, Невский диалект, 2000. - 560 с.
13. Urinary lithiasis as a systemic disease / M Leanez Jiménez [et al.]// Arch Esp Urol. - 2017. - Vol. Jan;70(1). - P. 28-39.
14. Schwaderer, A.L. Urinary stone disease in pediatric and adult metabolic bone clinic patients / A.L. Schwaderer, A. Oduguwa, K. Kusumi // Urolithiasis. - 2017 - Mar 8. doi: 10.1007/s00240-017-0968-z.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.345-006.6-085+615.37+616.351-089.85+616.348-089.85
© Коллектив авторов, 2017

Э.Т. Идиятуллина^{1,2}, В.Н.Павлов¹, Ye Yuan², Benzhi Cai²

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МЕТАСТАЗАМИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Department of Clinical Pharmacy, The Second Affiliated Hospital,
Harbin Medical University, Harbin, China

Колоректальный рак (КРР) – группа злокачественных новообразований эпителиального происхождения, расположенных в области толстой кишки и анального канала. КРР является одной из самых часто встречающихся форм рака, составляет почти 10% от общего количества диагностированных случаев злокачественных эпителиальных опухолей во всем мире. Распространенность колоректального рака в различных географических зонах сильно различается. Самая высокая заболеваемость выявляется в США, Австралии и странах Западной Европы.

За последние 10-15 лет значительно изменилось отношение к пациентам с диссеминированными формами КРР благодаря прогрессу в хирургическом лечении метастатических поражений и появлению новых лекарственных препаратов. Наиболее перспективным направлением в лечении синхронных метастазов является выполнение хирургических вмешательств, при которых одновременно осуществляется удаление первичной опухоли и метастазов.

Необходимы дальнейшие исследования КРР с изолированными метастазами, что повысит клиническую эффективность и безопасность лечения.

Ключевые слова: колоректальный рак, печень, метастазы, лечение, резекция, химиотерапия.

E.T. Idiyatullina, V.N. Pavlov, Ye Yuan, Benzhi Cai

MODERN VIEWS TO TREATMENT OF COLORECTAL CANCER PATIENTS WITH METASTASES

Colorectal cancer (CRC) is a group of benign neoplasms of epithelial nature, located in the large bowel and anal canal. CRC is one of the commonest cancers, making up almost 10% of all diagnosed cases of benign epithelial tumors worldwide. The prevalence of CRC in different geographical areas varies a lot. The highest morbidity has been revealed in the USA, Australia and Western Europe.

Over the last 10-15 years the treatment of patients with liver metastases has significantly changed due to the progress in surgical treatment of metastatic lesions of the liver and the emergence of new drugs. The most promising direction in the treatment of synchronous intrahepatic metastases is a surgery, which is carried out simultaneously with removal of the primary tumor and metastases in the liver.

Further investigations of CRC with isolated metastases are required. It will increase clinical efficacy and safety of treatment.

Key words: colorectal cancer, liver, metastases, treatment, resection, chemotherapy.

В развитых странах мира колоректальный рак (КРР) занимает третье место в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний [3,4,15].

В Российской Федерации КРР находится на 4–5 местах в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований [3,4,9].

В 2014 году в Российской Федерации зарегистрировано 35089 новых случаев злокачественных новообразований ободочной кишки и 26785 случаев злокачественных опухолей прямой кишки и анального канала [9].

У лиц старше 50 лет наиболее часто выявляется рак толстого кишечника (РТК) [4].

В общей сложности у 20% пациентов с КРР на момент постановки диагноза имеются отдаленные метастазы, а примерно у 25-30% из них обнаруживаются изолированные метастазы в печени. Метастазирование в печень происходит по системе воротной вены, обеспечивающей перенос опухолевых эмболов

прямым путем в капиллярную сеть печени, которая при данном типе метастазирования служит первым фильтром. Средняя продолжительность жизни больных с метастатическим поражением печени без специфического лечения составляет менее 1 года, а при синхронном метастазировании – 4,5 месяца с момента установления диагноза [7,13,14].

Лечение больных КРР с метастатическим поражением печени является сложной задачей и по мнению большинства специалистов должно быть комбинированным, включающим хирургический метод, химиотерапию (ХТ), иммунотерапию [7].

Хирургический подход в лечении колоректального рака

Основной метод лечения колоректального рака – хирургический. Объем операции определяется стадией и локализацией новообразования, степенью нарушения кишечной проходимости, тяжестью осложнений, общим состоянием и возрастом больного. Обычно

выполняют резекцию сегмента кишки, одновременно удаляя близлежащие лимфоузлы и околокишечную клетчатку. При колоректальном раке нижних отделов кишечника в зависимости от локализации новообразования осуществляют брюшно-анальную экстирпацию (удаление кишки вместе с замыкательным аппаратом и наложение сигмостомы) или сфинктеросохраняющую резекцию (удаление пораженного отдела кишечника с низведением сигмовидной кишки при сохранении замыкательного аппарата) [2,6,8,10].

При распространении колоректального рака на другие отделы кишечника, желудок и брюшную стенку без отдаленного метастазирования выполняют расширенные операции. При колоректальном раке, осложненном кишечной непроходимостью и перфорацией кишечника, проводят двух- или трехэтапные хирургические вмешательства. Сначала накладывают колостому, новообразование удаляют сразу или через

некоторое время. Колостому закрывают через несколько месяцев после первой операции. Назначают пред- и послеоперационную химиотерапию и радиотерапию [1,7,10].

Основным принципом в лечении злокачественных опухолей толстой кишки является строгое соблюдение онкологического радикализма, в основу которого положено два кардинальных положения: широкий объем удаляемых тканей, в которых могут содержаться очаги опухолевого роста, и стремление к максимальному предотвращению диссеминации раковых клеток [7,10].

Одной из причин возникновения метастазов и рецидивов является недостаточная радикальность хирургического вмешательства [2,19,20].

Рекомендованные объемы хирургических вмешательств при колоректальном раке различных локализаций представлены в таблице [1,2,5,6,7,16,17].

Таблица

Типовые операции при различных локализациях опухоли ободочной кишки (по Н.Н. Симонову, 2000)	
Локализация опухоли	Типовая операция
Слепая кишка, восходящая ободочная кишка	Правосторонняя гемиколэктомия
Печёночный угол (правая треть поперечной ободочной кишки)	Расширенная правосторонняя гемиколэктомия
Селезеночный угол (правая треть поперечной ободочной кишки)	Расширенная левосторонняя гемиколэктомия
Нисходящая ободочная кишка, сигмовидная кишка (проксимальная треть)	Левосторонняя гемиколэктомия
Сигмовидная кишка (дистальные 2/3)	Резекция сигмовидной кишки, операция Гартмана
Средняя треть поперечно-ободочной кишки	Субтотальная колэктомия

Несмотря на то, что на сегодня остается много нерешенных вопросов в выборе варианта, объема и сроков вмешательства, признано целесообразным выполнение резекций печени по поводу метастазов КРР. Тенденция к расширению показаний к удалению резектабельных метастазов при резектабельной первичной опухоли поддерживается большинством специалистов [7,10,12,13,14].

При наличии синхронных внутривисцеральных метастазов многие специалисты склоняются к одновременному удалению первичной опухоли и метастазов в печени [7,10].

Место химиотерапии в лечении колоректального рака

Химиотерапия является одним из методов комплексного лечения колоректального рака наряду с хирургией и лучевой терапией. Очень важно подчеркнуть, что химиотерапия может быть компонентом радикального лечения, когда речь идет о ее применении в потенциально излечимых случаях. В некоторых случаях назначение химиотерапии целесообразно в дооперационный период, чтобы уменьшить опухоль и увеличить операбельность пораженных болезнью участков. При раке прямой

кишки чаще всего предоперационная химиотерапия сочетается с лучевой терапией [11].

В послеоперационный период химиотерапевтическое лечение проводится в том случае, если в операционном материале морфологи обнаруживают пораженные лимфатические узлы. Воздействие химическими агентами значительно улучшает результаты лечения и повышает вероятность длительного безрецидивного периода. Химиотерапия может назначаться и при отсутствии поражения лимфатических узлов, если опухоль имела большие размеры, отмечались распад или явления кишечной непроходимости [12,13].

В качестве химиотерапевтического лечения может применяться как монотерапия (лечение одним противоопухолевым препаратом), так и полихимиотерапия (использование комбинаций нескольких препаратов). К сожалению, около 70 процентов колоректальных опухолей в момент первичного выявления диагностируются на поздних стадиях (местно-распространенных или с наличием отдаленных метастазов), поэтому в большинстве случаев применяется более агрессивное лечение. Пациенты с четвертой стадией рака чаще всего по-

лучают так называемую паллиативную химиотерапию, которая применяется для продления жизни и улучшения ее качества. Успехи паллиативного противоопухолевого лечения в последние десятилетия весьма значительны, и пациенты с запущенными стадиями заболевания могут прожить долгую активную жизнь [16,17].

Классическая химиотерапия

Существует не так много химических агентов, которые доказали свою эффективность в лечении колоректального рака. Это прежде всего препараты: 5-фторурацил в сочетании с лейковорином, капецитабин, иринотекан и оксалиплатин. Данные препараты применяются много лет, их использование основано на серьезной доказательной базе, и именно они включены в протоколы лечения колоректального рака [18].

В последнее время в лечении опухолей других локализаций появились новые химиотерапевтические агенты, но их эффективность в лечении колоректального рака не доказана. Во-первых, опухоли желудочно-кишечного тракта относятся к числу химиоустойчивых; во-вторых, разработке классических цитотоксических противоопухолевых препаратов в последние годы уделяется меньше времени и усилий – производители больше внимание уделяют разработке так называемых таргетных препаратов узконаправленного целевого действия [13,17,18].

Таргетная терапия

Таргетная терапия – это направление, которое активно развивается в течение двух последних десятилетий. Суть этой терапии заключается в целевом воздействии на определенные механизмы функционирования опухолевых клеток. Например, необходимым фактором развития опухоли является развитие собственной сети патологических кровеносных сосудов – неоангиогенез. Разработан препарат бевацизумаб – моноклональное антитело, которое связывает сосудистый фактор роста. Препятствуя неоангиогенезу, бевацизумаб улучшает эффективность противоопухолевой химиотерапии и уменьшает возможность развития новых метастазов. [18,20].

В мировой практике для лечения метастазирующего колоректального рака используется целый ряд таргетных препаратов, арсенал которых постепенно пополняется. Следующие четыре таргетных препарата, используемые в лечении рака толстой и прямой кишок, это: бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб и регорафениб. У каждого из них своя точка приложения. Для эффективного применения цетуксимаба и панитумумаба необходимы

генетическое тестирование и подтверждение отсутствия мутаций генов KRAS и NRAS; при наличии мутаций в этих генах данные препараты работать не будут. Бевацизумаб – универсальный препарат; он может применяться независимо от наличия мутаций во всех клинических случаях [18,20].

Таргетные препараты целесообразно использовать в основном при метастатическом колоректальном раке, то есть в составе паллиативных режимов противоопухолевого лечения. Благодаря такому подходу появилась возможность уменьшить очаги поражения, длительное время контролировать болезнь, а также в отдельных случаях перевести метастатический процесс в операбельную форму [7].

Перспективным направлением клинических исследований в лечении колоректального рака является применение ингибиторов иммунных процессов. Эти препараты работают путем ориентации молекул, которые тормозят иммунный ответ. Блокируя эти молекулы, ингибиторы включают или повышают уже существующие противораковые иммунные реакции. В настоящее время исследуется их потенциальная эффективность в лечении опухолей желудочно-кишечного тракта [18,20].

Иммунотерапия солидных опухолей в настоящий момент находится в фазе интенсивного накопления новых знаний и зарождения новых многообещающих методик. Особенно перспективными видятся исследования в области поиска новых контрольных точек иммунитета, разработки высокоэффективных иммунных адъювантов на основе рекомбинантных вирусов для улучшения результатов применения противораковых вакцин, а также конструирования химерных рецепторов Т-клеток, применяющихся для адоптивной иммунотерапии. Приведены некоторые результаты клинических исследований иммунотерапевтических средств, а также экспериментальных исследований на животных, которые открывают новые перспективы в лечении рака толстой кишки [7].

Таким образом, лечение колоректального рака с отдаленными метастазами до настоящего времени не имеет единых стандартов, не разработана унифицированная тактика в отношении данной категории пациентов. В современной литературе недостаточно полно отражены вопросы, касающиеся возможностей улучшения отдаленных результатов лечения больных с метастазами, и поэтому необходимо проведение дальнейших углубленных исследований для совершенствования подходов и повышения эффективности и безопасности лечения данной категории больных.

Сведения об авторах статьи:

Идиятуллина Элина Тимербулатовна – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: elina.idiatullina@mail.ru
Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru
Ye Yuan – Ph.D, Postdoctor, Department of Clinical Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Address: №246 Xuefu Road, Nangang district, Harbin, China. E-mail: yuanye_hmu@126.com
Benzhi Cai – Ph.D, Professor, Director of Clinical Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Address: №246 Xuefu Road, Nangang district, Harbin, China. E-mail: caibz@ems.hrbmu.edu.cn

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадальянц Д.А. Метастазы и рецидивы колоректального рака: статистика, диагностика, лечение: автореф. дис.... канд. мед. наук / Д.А. Бадальянц. – Ростов-на-Дону, 2011. – 159 с.
2. Давыдов, М.И. Аортоподвздошно-тазовая лимфодиссекция в хирургическом и комбинированном лечении больных раком прямой кишки: воображение востока и разум запада (обзор) / М.И. Давыдов, А.О. Расулов, С.С. Гордеев // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2013. – Т. 24, № 3-4. – С. 3-11.
3. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М.: Изд. группа РОНЦ, 2014. – 226 с.
4. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2015. – 236 с.
5. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества клинической онкологии (ESMO) / ред. и рус. пер. С.А. Тюлядина [и др.]. – М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2014. – 436 с.
6. Онкология: нац. руководство / гл. ред. В.И. Чиссов [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1072 с. (Серия «Ассоциация мед. обществ по качеству»).
7. Современные подходы к лечению больных колоректальным раком с метастазами в печень: обзор литературы / С.В. Горчаков [и др.] // Вестник СПбГУ. – Сер. 11, 2015. – Вып. 3. – С. 55-68.
8. Современные принципы хирургического лечения рака ободочной кишки / Н.Н. Симонов [и др.] // Практическая онкология. – 2000. – № 1. – С. 14-18.
9. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. [Электронный ресурс] / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. URL: http://www.ronc.ru/attachments/article/2034/stat_2012.pdf (дата обращения 25.08.2017).
10. Хирургическая тактика в лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень / Ю.И. Патютко [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2011. – № 2. – С. 13-19.
11. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012. – 256 с.
12. Эволюция подходов к лечению рака толстой кишки, осложненного толстокишечной непроходимостью / Е.Е. Ачкасов [и др.] // Хирург. – 2012. – № 3. – С. 54-62.
13. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status / Wittekind C. [et al.] // Cancer. 2009. – Vol. 115(15). – P. 3483-3488.
14. Complete mesocolic resection and extended lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review / S. Killeen [et al.] // Colorectal Dis. – 2014. – Vol. 16, № 8. – P. 577-594.
15. GLOBOCAN [Electronic resource] – 2012 – URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (date of the application 26.08.2017).
16. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy / Kopetz S. [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 3677-3683.
17. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement / Abdalla E. [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 13. – P. 1271-1280.
18. Neoadjuvantchemoradiotherapy affects the indications for lateral pelvic node dissection in mid/low rectal cancer with clinically suspected lateral node involvement: a multicenter retrospective cohort study / H.K. Oh [et al.] // Ann SurgOncol. – 2014. – Vol. 21. – P. 2280-2287.
19. Peritoneal carcinomatosis is less frequently diagnosed during laparoscopic surgery compared to open surgery in patients with colorectal cancer / I. Thomassen, Y.R. van Gestel, A.G. Aalbers [et al.] // Eur. J. SurgOncol. – 2014. – Vol. 40. – P. 511-514.
20. Revisiting the treatment strategy for rectal cancer through the pattern of local recurrence / S. Hasegawa, [et al.] // Eur. J. of Surgical Oncology. – 2016. – Vol. 27. – P. 0748-7983.

УДК 575.117.2:616-006.04

© И.В. Сахаутдинова, Е.С. Капора, 2017

И.В. Сахаутдинова, Е.С. Капора
**ПОТЕНЦИАЛ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК
 В ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
 В ЦЕЛОМ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ЧАСТНОСТИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Рак шейки матки является лидирующим среди онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. Большинство исследований последнего десятилетия посвящены вопросам ранней диагностики и прогнозирования опухолевого процесса. Одними из перспективных биомаркеров опухолевого процесса являются длинные некодирующие РНК – ключевые регуляторы большинства внутриклеточных процессов. В обзоре рассмотрены перспективы поиска новых длинных некодирующих РНК и использования их потенциала в диагностике онкологических заболеваний в целом и рака шейки матки в частности.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальный канцерогенез, длинные некодирующие РНК.

I.V. Sakhautdinova, E.S. Kapora

POTENTIAL OF LONG NON-CODING RNAs IN DIAGNOSIS OF ONCOLOGICAL DISEASES IN GENERAL AND CERVICAL CANCER IN PARTICULAR

Cervical cancer ranks first among oncological diseases of female reproductive system. Most studies of the last decade are devoted to the problem of early diagnosis and prediction of tumor process. One of the promising biomarkers of tumor progression are long non-coding RNAs, known as key regulators of the majority of intracellular processes. This review considers the perspective of searching new long non-coding RNAs and the use of their potential in diagnosis of oncological diseases in general and cervical cancer in particular.

Key words: cervical cancer, cervical carcinogenesis, lncRNA.

Рак является одной из основных причин смертности в мире – в 2015 г. от этого заболевания умерло 8,8 млн человек [1]. В Российской Федерации в структуре онкологической заболеваемости органов репродукции у женщин рак шейки матки (РШМ) занимает второе место, уступая по частоте раку молочной железы.

При диспансеризации, проводимой в 2013 г. в Российской Федерации, было выявлено 17 095 пациенток с диагнозом злокачественная опухоль, в 2014 г. – 20 944, из них диагноз гинекологический рак был установлен у 3492 (20,4%) и 4435 (21,2%) больных соответственно. В структуре гинекологического рака доля злокачественного поражения шейки матки составила в 2013 и 2014 гг. 44,6 и 48,2%. Самый высокий прирост выявляемости, составивший 25%, имел место в возрастной группе 21 год – 36 лет [2].

Несмотря на то, что достижения современной медицины позволяют добиться определенного снижения уровня летальности от РШМ, продолжающийся неуклонный рост заболеваемости, увеличение доли заболевших молодого возраста и высокий процент выявления заболевания на поздних стадиях говорят о необходимости улучшения процессов ранней диагностики и совершенствования имеющихся на сегодняшний день методов терапии. Известно, что успех лечения РШМ в основном зависит от стадии процесса, на которой заболевание было обнаружено. Пятилетняя выживаемость больных РШМ в России составляет около 45%, но при обнаружении заболевания на I стадии этот показатель составляет 86,7%, на II – 51,7%, на III – 31,6% [3].

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению рака шейки матки за 2014 г. основным методом скрининга РШМ является цитологическое исследование мазков по Папаниколу. Также в настоящее время в развитых странах используется тестирование на ДНК вируса папилломы человека.

Большой практический интерес представляет изучение длинных некодирующих РНК (lncRNA) с целью дальнейшего их использования в роли биомаркеров онкологиче-

ских процессов. На сегодняшний день доказан их большой потенциал для ранней диагностики; определения гистологического типа опухоли и выявления патоморфологического типа опухоли; стадирования опухолевого процесса; оценки пролиферативной активности клеток опухоли и их потенциала к метастазированию. Также lncRNA имеют потенциал для использования в терапии заболеваний и для оценки эффективности проводимой терапии (лучевой и химиотерапии).

lncРНК – это молекулы РНК длиной более 200 пар нуклеотидов, с которых не транслируются белки. Длинные некодирующие РНК могут быть локализованы как в ядре, так и в цитоплазме. Известно, что lncРНК обладают высокой тканевой специфичностью – 11% lncРНК человека синтезируются в клетках только одного типа. В рамках проекта ENCODE установлено, что число генов lncRNA составляет около 76000 (76% человеческого генома), что значительно превышает количество генов, кодирующих белки, – 20% генома [7]. Причем, каждый ген, кодирующий белки, содержит несколько генов lncRNA, регулирующих уровень его транскрипции, уровень трансляции матричной РНК и активность кодируемого белка [8]. lncRNA подразделяются на онкогенные и антионкогенные (супрессоры опухолей) виды и имеют повышенный или пониженный уровень экспрессии при развитии злокачественных заболеваний по сравнению с таковым в соответствующих тканях здоровых людей. В настоящее время выявлена роль дисрегуляции и дисфункции lncRNA в патогенезе более 200 заболеваний (различные онкологические заболевания, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера, ВИЧ и др.), причем новые данные продолжают активно публиковаться.

С помощью высокопроизводительного секвенирования и других новых исследовательских технологий было выявлено, что lncRNA принимают участие в регуляции широкого диапазона внутриядерных процессов: синтеза ДНК, регуляции клеточного роста, деления, дифференцировки и апоптоза, тран-

скрипции, процессинга, сплайсинга и трансляции мРНК. Доказана роль lncRNA в процессах клеточной пролиферации (Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 – MALAT1), регуляции клеточной миграции (Colon Cancer Associated Transcript 1 – CCAT1), метастазирования (HOX transcript antisense RNA – HOTAIR), регуляции ангиогенеза (MALAT1) и апоптоза (Growth Arrest Specific 5 – GAS5) [4].

Диагностическая роль lncRNA

Среди основных преимуществ lncRNA, которые обуславливают возможность их использования для диагностики рака, стоит отметить их высокую стабильность при циркуляции в жидкостях организма, особенно при включении в экзосомы или апоптотические тела. Исследования показали, что некоторые длинные некодирующие РНК остаются стабильными в плазме даже в экстремальных условиях, включая несколько циклов замораживания – оттаивания и длительную инкубацию при повышенных температурах [13].

В 2015 г. установлено, что присутствующие в периферической крови и плазме пациентов длинные некодирующие РНК, ассоциированные с раком пищевода, обладают большим потенциалом в качестве мощных неинвазивных опухолевых маркеров и их различные профили экспрессии в плазме могут быть использованы для диагностики заболевания. Результаты исследования показали, что уровень lncRNA POU3F3 значительно выше в плазме у больных плоскоклеточным раком пищевода по сравнению с таковым у здоровых пациентов. Более того, определение POU3F3 и SCCA (антиген плоскоклеточной карциномы) в комбинации позволит обеспечить более эффективную диагностику заболевания (чувствительность – 85,7%, специфичность – 81,4%). Причем самым важным является то, что эта комбинация эффективна для обнаружения рака пищевода на ранней стадии (80,8%) [9]. Также ранее было обнаружено, что уровень lncRNA HULC (Highly Up-regulated in Liver Cancer) в периферической крови и плазме значительно выше у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой по сравнению с показателями у здоровых индивидов, не имеющих признаков заболевания печени [10]. Кроме того, было показано, что измерение lncRNA PCA3 (prostate cancer antigen 3) в образцах мочи пациентов является более специфическим и чувствительным методом диагностики рака предстательной железы по сравнению с широко используемым определением уровня простатспецифического антигена (PSA) в сыворотке крови

[11]. Мета-анализ нескольких исследований определил достоверность уровней PCA3 в образцах мочи для диагностики рака простаты с суммарной чувствительностью 62% и специфичностью 75%. Для диагностики рака молочной железы обычно используются биомаркеры CEA, CA125, CA153 и AFP. lncRNA RP11-445H22.4, имеющая повышенный уровень экспрессии в тканях рака молочной железы, может быть обнаружена в образцах сыворотки крови с чувствительностью 92% и специфичностью 74%, что значительно лучше, чем показатели вышеперечисленных биомаркеров [12]. При оценке диагностических показателей lncRNA TINCR, CCAT2, AOC4P, BANCER, LINC00857, AA174084 и H19 в образцах жидкостей организма (в плазме и желудочном соке) были показаны возможность дифференцировки больных раком желудка и пациентов, не страдающих этой патологией и последующее эффективное стадирование заболевания (от ранних до метастатических форм). В исследованиях 2015 г. была показана высокая диагностическая ценность H19 для обнаружения рака желудка (чувствительность – 82,9%, специфичность – 72,9%). По сравнению с CEA и CA199 H19 продемонстрировал большую эффективность на ранней стадии диагностики заболевания – чувствительность метода составила 85,5%, специфичность – 80,1% [14].

Роль lncRNA в определении прогноза и опухолевой прогрессии при РШМ

Обнаружено изменение уровня экспрессии нескольких lncRNA при раке шейки матки. Известно, что HOTAIR играет значительную роль в регуляции большинства биологических процессов при раке. Исследования последних лет показали повышение уровня экспрессии HOTAIR при раке шейки матки и ее корреляцию со стадией FIGO, размером опухоли, наличием лимфатических метастазов, а также с глубиной инвазии, что указывает на ее участие в прогрессировании рака шейки матки и может быть использовано для диагностики и в качестве независимого предиктора общей выживаемости. Также была выявлена взаимосвязь между повышением уровня HOTAIR и развитием рецидива заболевания, а также сокращением общей выживаемости, указывающих на то, что повышение циркулирующей lncRNA может быть мощным прогностическим биомаркером при раке шейки матки [15]. Экспрессия другой длинной некодирующей РНК – MALAT1 – также значительно повышается при раке шейки матки по сравнению с показателями в нормальных тканях. Экспрессия MALAT1 коррелирует с размером и стади-

ей опухоли, глубиной сосудистой инвазии и наличием метастазов в лимфатических узлах и является независимым предиктором общей выживаемости при раке шейки матки. При нокдауне эндогенного MALAT1 обнаружено значительное снижение пролиферации клеток опухоли [16]. Еще одна lncRNA с обнаруженным достоверным повышением уровня экспрессии при РШМ – это CCAT2. Высокая экспрессия CCAT2 значительно коррелирует со стадией FIGO, наличием метастазов в лимфатических узлах и глубиной инвазии и является независимым плохим прогностическим фактором для пациентов с РШМ [17].

При РШМ также были обнаружены три lncRNA со сниженным уровнем экспрессии – GAS5 (growth arrest-specific transcript 5), TUSC8 (tumor suppressor candidate 8) и lncRNA-LET (lncRNA low expression in tumor). Даун-регуляция GAS5 в тканях рака шейки матки значительно коррелировала с прогрессией заболевания, что позволило идентифицировать данную длинную некодирующую РНК как отдельный биомаркер для прогнозирования клинического состояния пациентов с РШМ. Данные исследований *in vitro* показывают, что нокдаун GAS5 способствует клеточной пролиферации, миграции и инвазии [5]. При РШМ отмечается значительное снижение уровня экспрессии TUSC8, коррелирующее со стадией FIGO, размером опухоли и уровнем антигена плоскоклеточной карциномы (SCCA – squamous cell carcinoma antigen). Кроме того, при раке шейки матки TUSC8 участвует в регуляции клеточной пролиферации путем снижения уровня с-Мус [6]. Снижение уровня экспрессии длинной некодирующей РНК LET было обнаружено при раке шейки матки, а также при гепатоцеллюлярной карциноме, колоректальном раке и плоскоклеточном раке легких. При РШМ была доказана связь между сниженной экспрессией LET и стадией FIGO, наличием метастазов в лимфатических узлах и глубиной инвазии опухоли. Пациенты с низким уровнем LET имеют значительно худший прогноз по сравнению с пациентами с высоким уровнем этой длинной

некодирующей РНК. Данное открытие может быть использовано для прогнозирования и таргетной терапии РШМ [15].

Бесспорное преимущество использования lncRNA заключается в том, что данный метод позволяет выявить индукцию патологических процессов до момента проявления их морфологически. Комплексное использование биомаркеров опухолевого процесса у больных РШМ способствует решению двух основных задач онкологии: ранней диагностики и улучшения результатов лечения злокачественных заболеваний.

Чтобы внедрить использование циркулирующих длинных некодирующих РНК в клинической практике, необходимо проведение дальнейших исследований и усовершенствований в отношении стандартизации протоколов подготовки проб, эндогенного контроля lncRNA в биологических жидкостях, а также должны быть унифицированы методы их экстракции.

Заключение

Использование длинных некодирующих РНК в качестве биомаркеров удобно потому, что образцы, содержащие циркулирующие lncRNA, могут быть легко и неинвазивно получены у пациентов с раком, а также потому, что эти lncRNA остаются относительно стабильными в биологических жидкостях. Они обнаруживаются в образцах цельной крови, плазмы, сыворотки, мочи, слюны и желудочного сока при использовании множества общих методов молекулярной биологии, таких как ПЦР в реальном времени (qRT-PCR), матричная гибридизация и секвенирование (например RNA-seq). Поскольку lncRNA обычно различаются в различных жидкостях организма в основном в зависимости от типа заболевания, эффективная диагностика рака и определение прогноза в настоящее время зависят от сочетания различных потенциальных lncRNA с ранее установленными биомаркерами. Некоторые циркулирующие lncRNA уже зарекомендовали себя как перспективные и чувствительные биомаркеры, но много вопросов еще предстоит решить.

Сведения об авторах статьи:

Сахаутдинова Индира Венеровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 255-56-35. E-mail: bgmu.ag@yandex.ru.

Капора Елена Сергеевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 255-56-35.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения: информационный бюллетень № 297 Февраль 2017 г. [Электронный ресурс] // URL: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/> (Дата обращения 25.08.2017).
2. Выявление злокачественных новообразований молочной железы и органов женской репродуктивной системы при диспансеризации определенных групп взрослого населения / Л.М. Александрова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2016. – Т.19, №3. – С.4-11.

3. Прогностическое значение теста на ДНК вируса папилломы человека при хирургическом лечении плоскоклеточного рака шейки матки / Е. В. Бахидзе [и др.] // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58, № 2. – С. 233-237.
4. Роль длинных некодирующих РНК в процессе канцерогенеза / Н. А. Лисицын [и др.] // Молекулярная биология. – 2015. – Т. 49, № 4. – С. 561-570.
5. Decreased expression of lncrna gas5 predicts a poor prognosis in cervical cancer / S. Cao [et al.] // Int J Clin Exp Pathol. – 2014. – Vol. 7. – P. 6776-83.
6. Low expression of long noncoding xloc_010588 indicates a poor prognosis and promotes proliferation through upregulation of c-myc in cervical cancer / LM Liao [et al.] // Gynecol Oncol. – 2014. – Vol. 133. – P. 616-623.
7. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome // Nature. – 2012. – Vol. 489. – P. 57-74.
8. Landscape of transcription in human cells / S. Djebali [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 489. – P. 101-108.
9. Identification of the long non-coding rna pou3f3 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma / YS Tong [et al.] // Mol Cancer. – 2015. – Vol. 14. – P. 3.
10. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA / K. Panzitt [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 330-342.
11. Shappell, S. B. Clinical utility of prostate carcinoma molecular diagnostic tests / S. B. Shappell // Reviews in Urology. – 2008. – Vol. 10, No. 1. – P. 44-69.
12. Non-coding RNAs in cancer diagnosis and therapy / M. Rasool [et al.] // Non-coding RNA Research. – 2016. – Vol. 1, No. 1. – P. 69-76.
13. Circulating long non-coding RNAs in plasma of patients with gastric cancer / T. Arita [et al.] // Anticancer Research. – 2013. – Vol. 33, No. 8. – P. 3185-3193.
14. Identification of the long non-coding RNA H19 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of gastric cancer / X. Zhou [et al.] // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5, article 11516.
15. Jiang, S. Low expression of long non-coding rna let inhibits carcinogenesis of cervical cancer / S. Jiang, H.L. Wang, J. Yang // Int J Clin Exp Pathol. – 2015. – Vol. 8. – P. 806-811.
16. High MALAT1 expression predicts a poor prognosis of cervical cancer and promotes cancer cell growth and invasion / L. Yang [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2015. – Vol. 19. – P. 3187-3193.
17. Chen, X. Up-regulation of long non-coding RNA CCAT2 correlates with tumor metastasis and poor prognosis in cervical squamous cell cancer patients / X. Chen, L. Liu, W. Zhu // Int J Clin Exp Pathol. – 2015. – Vol. 8. – P. 13261-13266.

УДК 616.988:616.94

© Коллектив авторов, 2017

В.М. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов, В.М. Сибеев, М.В. Тимербулатов
ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ
ПРИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по вопросам диагностики, выбора метода лечения гнойно-септических осложнений при ВИЧ-инфекции и СПИДе. Клинические проявления гнойных осложнений при ВИЧ-инфекции слабо выражены, атипичны и часто не соответствуют как самой тяжести осложнения, так и выявленным изменениям при дополнительных методах исследования. Отмечается целесообразность проведения лучевых методов исследования для выявления гнойных осложнений. Важными являются лабораторные методы исследования крови, характеризующиеся лейкопенией (особенно лейкоцитопенией), анемией, тромбоцитопенией, усугубляющими моментами являются оппортунистические инфекции и коморбидная патология. Лейкопения и тромбоцитопения одновременно являются прогностическими факторами смертности. В диагностике гнойных процессов ведущими методами являются компьютерная томография, особенно мультиспиральная, и магнитно-резонансная томография. Данные методы отличаются высокой чувствительностью и специфичностью (90-95%), позволяют выявлять даже малые абсцессы (<10 мм), точно устанавливать локализацию, в том числе в 3D-измерении и, соответственно, выбрать рациональные и безопасные методики пункции и дренирования. В статье обсуждаются вопросы хирургической тактики при абсцессах органов грудной и брюшной полостей и забрюшинного пространства.

Ключевые слова: диагностика, хирургическое лечение, гнойные осложнения при ВИЧ-инфекции, СПИДе.

V.M. Timerbulatov, Sh.V. Timerbulatov, V.M. Sibeev, M.V. Timerbulatov
DIAGNOSIS AND TREATMENT TACTICS OF PATIENTS
WITH PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS OF HIV INFECTION

The article presents an overview of Russian and foreign literature on diagnosis, selection of a method for treatment of purulent-septic complications in HIV infection and AIDS. Clinical manifestations of suppurative complications in HIV infection are poorly expressed, atypical and often do not correspond to the severity of the complication, and the revealed changes with additional methods of investigation. It is noted that it is expedient to conduct radiation research methods to detect purulent complications. Important are the laboratory methods of blood testing, characterized by leukopenia (especially leukocytopenia), anemia, thrombocytopenia, aggravating moments are opportunistic infections and comorbid pathology. Leukopenia, thrombocytopenia are also prognostic factors of mortality. In the diagnosis of purulent processes, the leading methods are computed tomography, especially multispiral, magnetic resonance imaging. These methods are characterized by high sensitivity and specificity (90-95%), allow to identify small abscesses (<10 mm), to accurately establish localization, including in 3D measurement and, accordingly, to choose rational and safe methods of puncture and drainage. Questions of surgical tactics in the abscesses of the thoracic and abdominal cavities, retroperitoneal space are discussed in the article.

Key words: diagnostics, surgical treatment, suppurative complications in HIV infection, AIDS.

Диагностика, раннее распознавание, определение тактики и методы лечения больных с гнойно-септическими состояниями при ВИЧ-инфекции до настоящего времени остаются сложной проблемой [1,2].

Число больных с ВИЧ-инфекцией в стационаре скорой помощи с каждым годом увеличивается [2, 3]. В большинстве случаев врачи стационаров не информированы о наличии у больного ВИЧ-инфекции, выраженности иммуносупрессии и вирусной активности [2].

Клинические проявления ВИЧ-инфекции многообразны, так же, как и проявления воспалительных процессов, выявляемых лабораторными и инструментальными методами исследования [4-6]. Получение полной информации о вирусологическом статусе, сопутствующих и вторичных инфекционных поражениях, дополненной лучевыми и другими методами исследования, существенно повышает диагностическую и терапевтическую уверенность врача и эффективность лечения.

Диагностика хирургической патологии у пациентов с прогрессирующими стадиями вируса иммунодефицита (ВИЧ 4-5) – сложный клинический и лабораторный процесс из-за тяжелого коморбидного фона, наличия сопутствующих заболеваний, а также из-за маскировки коморбидной патологии и слабого иммунного ответа [7-10]. В связи с этим даже местный патологический процесс у больных СПИДом на фоне множества оппортунистических инфекций протекает атипично. Особенностью течения хирургической патологии является также несоответствие значительных находок при лучевых методах исследования слабовыраженным клиническим симптомам. Длительное формирование капсулы гнойников приводит к затяжному течению заболевания, а наличие ВИЧ-ассоциированных опухолей к крайнему полиморфизму клинико-диагностических признаков и рентгенологической картины [11]. Кроме того, полиорганные и множественные поражения, склонность к рецидивированию влекут за собой сложности в диагностике гнойно-септических осложнений у больных СПИДом.

Наличие неспецифической картины при коморбидных состояниях, в том числе опухолевых процессах [12], является причиной неадекватного лечения и высокой смертности [13,14], а частота диагностических ошибок достигает 22% [15].

Зачастую хирурги проводят обследование для поиска патологии по своей специальности, а у больных в последующем выявляют внелегочный туберкулез, лимфомы различной локализа-

ции, саркомы кишечника, нередко осложненные перфорацией, рецидивирующей пневмоцистной инфекцией или пневмотораксом, множественными абсцессами легких, средостения, перикарда, септическим эндокардитом.

На продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции нарушения иммунной системы могут привести к развитию панцитопении [21]. У больных, не получавших антиретровирусную терапию (АРТ), частота анемии составляет 11,9%, нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов <1300 клеток/мл) – 4,3%, тромбоцитопении (количество тромбоцитов <120 тыс/мкл) – 7,2% [22], причем у ВИЧ-инфицированных женщин анемия встречается чаще [23]. При присоединении оппортунистических инфекций частота таких нарушений возрастает в несколько раз.

Механизм развития указанных патологических изменений связан в ВИЧ-инфекцией и другими инфекциями (*Mycobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, парвовирус В19, цитомегаловирус, грибковые инфекции), которые подавляют эритропоэз, тромбоцитопоэз, в меньшей степени лейкопоэз посредством инфильтрации костного мозга, высвобождения воспалительных цитокинов и сокращения продукции гемопоэтических факторов роста, а также прямым цитопатическим действием на гемопоэтические клетки-предшественники [24-26].

Одним из механизмов развития анемии является перераспределение железа, которое недостаточно используется для эритропоэза, а депонируется главным образом в виде ферритина [24]. В развитии анемии при воспалении могут иметь значение снижение чувствительности эритроидных клеток к эритропоэтину и уменьшение продолжительности жизни эритроцитов [27]. При некоторых состояниях (саркома Капоши, лимфома ЖКТ, геморрагический гастрит, инфекционные энтероколиты) возникает нарушение обмена или дефицит железа от хронической кровопотери [28]. Дефицит витамина В₁₂ встречается у 30% ВИЧ-инфицированных больных [29].

Мета-анализ данных 10 исследований больных ВИЧ-инфекцией, впервые начинающих АРТ, выявил тесную связь между исходной анемией (до начала АРТ) и смертностью; относительный риск смерти возрастал с 1,42 (95% ДИ: 1,17-1,73) для больных с легкой формой анемии (Hb – 110-130 г/л – у мужчин, 100-120 г/л – у женщин) до 5,26 (95% ДИ: 3,55-7,81) у пациентов с уровнем Hb 80 г/л [30].

Лейкопения является частым следствием ВИЧ-инфекции и развивается у 75% боль-

ных СПИДом. Снижение лейкоцитов может свидетельствовать о поражении как лимфоидного, так и миелоидного ростков крови [31]. В случае СПИДа наиболее часто имеет место лимфопения (75%), нейтропения выявляется у 10-30% больных с ранними клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции и у 50% больных СПИДом [32,33].

Параллельно с нейтропенией обнаружены диспластические изменения миелоидных клеток периферической крови и костного мозга, функциональные дефекты способности гранулоцитов к фагоцитозу и элиминации внутриклеточных микроорганизмов, а также снижение продукции эндогенного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) [31].

Тромбоцитопения разной степени (от умеренной до выраженной) может встречаться на любой стадии заболевания и часто бывает ее первым гематологическим проявлением и встречается в 3-8% случаев при бессимптомной ВИЧ-инфекции и в 30-45% – при СПИДе [31]. У больных наблюдаются снижение продолжительности жизни тромбоцитов, изменение цитокинов и факторов роста, а также наличие циркулирующих и связанных с тромбоцитами иммунных комплексов и антитромбоцитарных антител [31]. АРТ способствует восстановлению количества тромбоцитов [27]. Так, на фоне увеличения количества CD4⁺-клеток и низкой вирусной нагрузки количество тромбоцитов повышается через 3 месяца в среднем на 18-45 тыс. клеток/мкл [22,34,35].

Клинические проявления в виде повышенной кровоточивости слизистой рта, носа, половых органов, петехиальных кровоизлияний на коже возникают при снижении количества тромбоцитов <50 тыс/мкл [31]. Тяжелые кровотечения из желудочно-кишечного тракта или кровоизлияния в ЦНС развиваются редко при количестве тромбоцитов менее 30 тыс/мкл и имеющихся дополнительных факторов риска (язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, артериальная гипертензия и др.) [36].

Наиболее информативным методом лучевой диагностики патологических процессов у ВИЧ-инфицированных больных является спиральная многослойная компьютерная томография (МСКТ), которую рекомендуют выполнять по традиционной методике с болюсным трехфазным усилением [37]. Использование различных реконструкций с элементами виртуального моделирования позволяет осуществлять четкую топическую диагностику гнойного процесса и других патологических изменений органов брюшной полости и за-

брюшинного пространства, их распространенность и связь с другими органами.

Трехмерная реконструкция позволяет получить объемное целостное представление обследуемой области, полученные данные имеют большое значение при планировании хирургического вмешательства, причем МСКТ используют не только при подозрении на наличие хирургической патологии органов брюшной полости, но и в качестве метода активного поиска патологии [37].

Информативным методом исследования брюшной полости и забрюшинного пространства является магнитно-резонансная томография (МРТ), в обязательном порядке с болюсным контрастным усилением препаратами гадолиния, томография в режиме T1-ВИ и T2-ВИ дополняется программами с подавлением сигнала от жировой ткани и диффузионно-взвешенными изображениями. Для выбора хирургической тактики лечения абсцессов печени при подозрении на наличие гепатобилиарных, в том числе подкапсульных свищей печени, применяют гепатоспецифический контрастный препарат.

МСКТ у ВИЧ-инфицированных больных позволяет достоверно выявлять абсцессы легких, в том числе субплевральные, эмпиему плевры, абсцессы средостения, перикардиты.

Пациентам с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции для диагностики патологии грудной полости принципиально важно выполнять МСКТ, так как дифференцировать мелкие гнойные процессы в легких, особенно в средостении, на фоне тотально встречающейся микст-инфекции даже с использованием цифровой рентгенографии крайне затруднительно [37]. Чувствительность МСКТ, по данным авторов, при гнойной патологии органов грудной полости составляет 99,5%, специфичность – 97,5%. МСКТ рекомендуется выполнять всем пациентам с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции не только первично при подозрении на наличие воспалительных процессов в брюшной полости, но и для оценки динамики послеоперационного периода и раннего выявления рецидивов воспалительных деструктивных очагов [37]. МСКТ позволяет достоверно (с чувствительностью 96% и специфичностью 82%) оценить объем, характер, локализацию воспалительного экссудата, состояние кишечной стенки, брыжейки, брюшины, мезентериальных лимфоузлов, выявлять не только наличие перфорации кишки, но и уточнить ее локализацию, обнаружить внеорганные абсцессы брюшной полости, включая мелкие межпетельные.

У больных СПИДом абсцессы печени встречаются довольно часто (12,5% случаев всех острых хирургических заболеваний), при этом в половине случаев представляют собой множественные воспалительные очаги, размеры которых могут варьировать от 1 до 5 см, хотя возможности МСКТ при диагностике абсцессов печени ограничены визуализацией гиподенсивной области различной локализации размером более 10 мм.

Абсцессы селезенки у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции, особенно при генерализации оппортунистической инфекции, наблюдаются практически всегда в виде мелких (до 10-15 мм) множественных (>3) субкапсулярных округлых образований с четко выраженной капсулой. В таких случаях метод МРТ является приоритетным, так как достоверно позволяет дифференцировать инфаркты и абсцессы [37].

Внеорганные абсцессы выявляются в 25% случаев всей хирургической патологии у данной категории больных, размеры абсцессов достигают 5 см (при МСКТ), кроме того, выявляются топическая, в том числе межпечельная локализация абсцессов, их капсула, связь со стенкой кишки, свищи (до 10%) [3]. Часто выявляется тотальное поражение поджелудочной железы [2].

При 4Б и 5 стадиях ВИЧ-инфекции перитониты протекают особенно тяжело, во всех случаях присутствует туберкулезная инфекция в брюшной полости, в 50% случаев наблюдаются монотуберкулезные поражения, в 40% – бактериальная микст-инфекция с наличием туберкулеза, в 10% – микст-патология в брюшной полости при сочетании злокачественной лимфомы и туберкулеза [14,38].

Течение перитонита при ВИЧ-инфекции имеет три варианта [22,37]:

I вариант – больные с асцит-перитонитом с выраженным экссудативным воспалительным процессом в брюшной и грудной полостях, с наличием интраоперационно подтвержденной милиарной диссеминацией брюшины, с тяжелым рецидивирующим затяжным течением. При КТ выявляют большое количество свободной жидкости в брюшной и грудной полостях, при контрастном усилении брюшины брыжейка выглядит неравномерно утолщенной, бугристой за счет милиарной диссеминации, она интенсивно накапливает контрастное вещество в венозную фазу. Петли кишечника резко расширены, содержат большое количество жидкости и газа, стенка тонкой кишки утолщена, определяется скопление жидкости между ее слоями.

Явных признаков перфорации кишечника нет. Морфологически в свободной жидкости, биоптатах брюшины, стенки кишки, лимфоузлах у больных с асцит-перитонитом выявляются микобактерии туберкулеза, спаечный процесс не выражен. Клиническая картина отличается тяжестью состояния в связи с наличием тяжелого сепсиса и явления рецидивирующего полисерозита. У всех пациентов наблюдаются плеврит (эмпиема плевры) и экссудативный перикардит.

II вариант – перитонит на фоне рецидивирующих перфораций кишечника с массивным гнойно-казеозным воспалением брюшины, множественными межпечельными скоплениями экссудата, с наличием внутренних кишечных свищей. Морфологически в содержимом экссудата, биоптатах брюшины, стенки кишки и лимфоузлах – обширная микст-инфекция (грибковая, цитомегаловирусная) с наличием микобактерий туберкулеза, жидкость в брюшной полости визуализируется в виде отграниченных множественных межпечельных скоплений, в том числе определяются и межкишечные свищи.

Тяжесть течения заболевания при данном варианте обусловлена недостаточной эффективностью проводимых лечебных мероприятий на фоне рецидивов воспалительных деструктивных процессов в брюшной полости, повторных перфораций кишечника, формированием свищей. Клинические проявления перитонита могут быть слабо выражены, хотя при лучевых и лабораторных исследованиях выявляются значительные изменения, нередко требуется повторное КТ для поиска дополнительных перфораций кишечника, оценки динамики перитонита.

III вариант – «сухой» отграниченный перитонит с наличием конгломератов увеличенных мезентериальных лимфатических узлов. При КТ выпот в брюшной полости визуализируется в небольшом количестве, чаще осумкован, определяется массивное внеорганное образование, не отделимое от стенки кишки, имитирующее конгломерат мезентериальных лимфоузлов. Во время операции выявляется массивное наложение фибрина по брюшине с распространенной лимфомой брюшной полости и вовлечением в процесс кишечника. Эти данные часто расцениваются как злокачественная лимфома, но при морфологическом исследовании выявляют и микобактерии туберкулеза.

Острая хирургическая патология у больных ВИЧ-инфекцией протекает значительно тяжелее из-за иммунодефицита, оппортунистических и сопутствующих инфекций, особенно

при генерализации коинфекции и наличии неопластических процессов [21, 39-44]. Поэтому трудны не только диагностика, но и выбор тактики и метода лечения. Основные ошибки в лечении острой хирургической патологии у больных с 4Б и 5 стадиями ВИЧ-инфекции (22%) делят на диагностические и тактические в пред- и послеоперационном периодах [15].

Септическая пневмония является наиболее частой патологией у больных ВИЧ-инфекцией [45, 46]. Пациенты с мелкими субплевральными абсцессами легких не нуждаются в хирургическом лечении, особенно если диагностируется сочетанная патология легких на фоне генерализации оппортунистических инфекций (диссеминированный туберкулез, пневмоцистная пневмония, микоз) [47 – 49]. При гидротораксе на фоне сочетанной патологии и генерализации процесса в легких для эвакуации и лабораторного исследования воспалительной жидкости необходимо выполнение торакоцентеза, а при рецидиве гидроторакса – повторной пункции плевральной полости [15]. При наличии крупных абсцессов легких у больных с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции хорошие результаты лечения получают при бронхиальной санации полостей, деструкции и местном антисептическом лечении даже при наличии оппортунистической инфекции. При хронической эмпиеме плевры и даже при сочетанной патологии легких необходимо хирургическое лечение [50], которое включает в себя торакоцентез с эвакуацией жидкости, хотя полости хронических эмпием ликвидировать крайне сложно. В случае неэффективности наружного дренирования при наличии плотной капсулы и больших размеров полостей ($>1/3$ плевральной полости) необходима торакоскопия с санацией плевральной полости.

Самым радикальным способом лечения хронических эмпием с ликвидацией как полости деструкции, так и ее капсулы является торакотомия, которая выполняется при отсутствии генерализованного туберкулеза в случае наличия рецидивирующих полостей, а также неэффективности лечения двумя предыдущими методами.

Особой тяжестью течения отличаются нагноительные процессы в средостении [15, 47], диагностика которых крайне сложна без МСКТ, чувствительность метода составляет 96%, специфичность 87%. Лечение абсцессов средостения хирургическое даже на фоне генерализации оппортунистических инфекций [11]. Ранняя медиастинотомия (трансколярная, трансторакальная, трансдиафрагмальная)

и ранняя местная антисептическая терапия средостения значительно улучшают эффективность лечения.

Помимо легочной патологии часто встречаются нагноительные процессы в брюшной полости и забрюшинном пространстве.

Абсцессы печени довольно часто встречаются у больных СПИДом [19,47,50]. Гнойные процессы в печени чаще всего отличаются множественностью поражения и довольно крупными размерами полостей деструкции (до 10-15 см). Вне зависимости от генерализации оппортунистических инфекций методом выбора лечения является хирургический – наружное дренирование под КТ-контролем, при его невозможности или неэффективности выполняют лапаротомию и санацию патологического очага. При небольших абсцессах (<3 см) диагностическая ценность МРТ выше, чем МСКТ, особенно с использованием гепатоспецифического контрастного препарата (примовист), в том числе и для выявления гепатобилиарных свищей. Для решения тактических вопросов важно оценивать связь абсцесса с дренирующим протоком, его наличие свидетельствует о благоприятном течении нагноительного процесса. В этом случае хирургическое лечение не требуется.

Абсцессы селезенки чаще всего являются случайной находкой [11,45], поскольку маскируются проявлением генерализованных оппортунистических инфекций. При их визуализации в виде мелких множественных округлых образований на фоне выраженной спленомегалии показана спленэктомия. Если имеется крупная полость деструкции селезенки (>3 см), целесообразно наружное дренирование под контролем КТ, при неэффективности необходима лапаротомия с ликвидацией патологического очага и последующим дренированием.

Абсцессы почек у данных больных отличаются особой тяжестью, обусловленной сочетанной патологией в виде генерализации инфекций и наличия деструктивного процесса, которые могут привести к развитию почечной недостаточности. Хирургическое лечение – малоинвазивное дренирование под КТ-контролем – проводится при отсутствии генерализированных инфекций (туберкулез, пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз, микоз и др.).

У больных с внеорганным забрюшинным нагноением тяжесть состояния обусловлена сепсисом и явлениями почечной недостаточности, после стабилизации состояния им вне зависимости от наличия генерализации инфекций проводят дренирование и санацию забрюшинного пространства.

Внеорганные абсцессы при терминальной стадии ВИЧ-инфекции с локализацией в брюшной полости и забрюшинном пространстве – наиболее частая острая хирургическая патология. Абсцессы брюшной полости выявляются в 25-50% случаев [10,11,19], их диагностика может вызывать сложности при наличии сопутствующего асцита. МСКТ с контрастным болюсным усилением позволяет выявлять не только топическую локализацию абсцессов, но и связь с просветом кишки. Довольно часто клиническая картина абсцессов брюшной полости у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции не соответствует тяжести состояния пациентов. При небольших абсцессах (до 1-3 см) показано миниинвазивное хирургическое лечение (дренирование), при крупных (>3 см) – лапаротомия. Внеорганные забрюшинные абсцессы встречаются реже, чем абсцессы брюшной полости [19, 22], но клинически протекают тяжелее из-за более частой почечной недостаточности. Известно, что у ВИЧ-инфицированных пациентов практически всегда наблюдаются явления сепсиса [38]. У больных с терминальной стадией СПИДа забрюшинные абсцессы устраняют хирургически, проводят санацию и дренирование забрюшинного пространства.

У больных с продвинутыми стадиями ВИЧ наиболее часто (до 70%) в основе развития панкреонекроза лежит туберкулез. При обширном некрозе поджелудочной железы тяжесть состояния обуславливается распространенностью некротического процесса с массивным скоплением воспалительного экссудата в брюшной полости и забрюшинном пространстве. В брюшной полости выявляется генерализованная милиарная паренхиматозная и мезентериальная диссеминации туберкулеза. В таких случаях необходимы программная лапаротомия, активное дренирование и санация брюшной полости. Когда туберкулезное воспаление протекает по типу казеозного некроза, наблюдаются признаки «творожистой» деструкции поджелудочной железы. В таких случаях больным проводят санацию и малоинвазивное дренирование брюшной полости. Реже встречаются токсоплазменный панкреонекроз (до 10-15%) с наличием мелких множественных кистозных образований (цист) в области деструкции или микотическое воспаление поджелудочной железы (до 10-15%) с микроабсцессами и минимальными экссудативными изменениями брюшной полости. В обоих этих случаях больным требуются санация и малоинвазивное дренирование брюшной полости.

Особенно тяжело у ВИЧ-инфицированных больных протекает перитонит, причем при морфологическом исследовании во всех случаях обнаруживается туберкулезная инфекция [51,52]. У больных с асцит-перитонитом тяжесть состояния обусловлена выраженным полисерозитом, полиорганный недостаточностью, сепсисом, в брюшной и грудной полостях выявляется большое количество свободной жидкости. Таким больным показаны программные лапаротомии и повторное дренирование грудной полости. Послеоперационная летальность достигает 40%.

При казеозном воспалении в брюшной полости у больных с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции имеются коинфекции в содержимом жидкостных скоплений, биоптатах брюшины, стенки кишки и лимфоузлах. Лучевые и лабораторные исследования позволяют получить более четкую картину изменений, клинически слабовыраженных. Рецидивирующие перфорации стенки кишки, формирование внутренних кишечных свищей и межпетельных скоплений воспалительной жидкости обуславливают необходимость в повторном ушивании свищей пищеварительного тракта, а в тяжелых случаях – в выведении энтеро- и колостом (12,5%), санации и дренирования брюшной полости. Послеоперационная летальность при данных вмешательствах достигает 25% [53].

У больных с сочетанной патологией брюшной полости на фоне генерализации опухолерожденного процесса (злокачественной лимфомы) явления перитонита выражены слабо и зачастую диагностируются интраоперационно. Хирургическое вмешательство в этом случае выполняется экстренно на фоне прорастания опухоли стенок кишечника и развития кишечной непроходимости в объеме паллиативной коло- или энтеростомы и малоинвазивного дренирования брюшной полости. При морфологическом исследовании микобактерии туберкулеза в брюшине, лимфоузлах, экссудате высеваются в 20% случаев.

Таким образом, гнойно-септические осложнения при ВИЧ-инфекции и СПИДе встречаются часто, характеризуются атипичностью течения, клинические симптомы слабо выражены и не соответствуют тяжести патологических процессов и результатам дополнительных инструментальных методов исследования. Кроме того, для них характерны сопутствующие оппортунистические инфекции, что также создает сложности в их лечении. Хирургические вмешательства зачастую характеризуются высокой травматичностью, должны проводиться своевременно и быть направлены

на радикальное устранение абсцессов, которые нередко являются источником развития сепсиса у данной категории больных.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №17-04-020385)

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Виль Мамилевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timervil@yandex.ru.

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-54-57. E-mail: timersh@yandex.ru.

Сибяев Вазир Мазгутович – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-54-57.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Обоснование, задачи и реализация междисциплинарной подготовки в области социально значимых инфекций / С.Ф. Багненко [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – № 21(2). – С. 10-17.
2. Результаты десятилетнего выявления ВИЧ-инфекции в стационаре скорой медицинской помощи / Н.А. Беляков [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2014. – Т. 14, № 2. – С. 48-54.
3. Структура обращений ВИЧ-инфицированных больных в стационар скорой помощи / С.Ф. Багненко [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, №3. – С. 81-87.
4. Леонова, О.Н. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов / О.Н. Леонова, Е.В. Степанова, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, №1. – С. 55-64.
5. Частота и характер онкологических заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией до и на фоне применения высокоактивной антиретровирусной терапии / В.В. Рассохин [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 34-43.
6. Трофимова, Т.Н. Многоликая нейрорадиология ВИЧ-инфекции / Т.Н. Трофимова, Н.А. Беляков // Лучевая диагностика и терапия. – 2010. – Т. 1, № 3. – С. 3-11.
7. Вирус иммунодефицита человека – медицина / под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 752 с.
8. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России / Н.А. Беляков [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 3, № 8. – С. 9-25.
9. Леви Дж. Э. ВИЧ и патогенез СПИДа / под ред. Г.А. Игнатьевой. – М.: Научный мир, 2010 – 736 с.
10. Савельева, Т.В. Особенности абдоминальной патологии у ВИЧ-инфицированных с клинической картиной «острого живота» – возможности лучевых методов диагностики (МСКТ и МРТ) / Т.В. Савельева, Т.Н. Трофимова, Д.М. Гинзберг // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 31-36.
11. Каримов, И.Р. Гнойно-воспалительные и септические поражения у ВИЧ-инфицированных наркозависимых лиц как факторы и показатели прогрессии ВИЧ-инфекции [Электронный ресурс] / И.Р. Каримов, Л.М. Киселева, Ю.И. Буланьков // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6: URL: <http://www.science-education.ru/106-7678> (дата обращения: 07.12.2016).
12. Ruiz-Navarro, M.D. Effects of HIV status and other variables on the outcome of tuberculosis treatment in Spain; Grupo de Trabajo del PMIT-2 / M.D. Ruiz-Navarro, J.A. Espinosa, M.J. Hernández // Arch. Bronconeumol. – 2005. – Vol. 41, N 7. – P. 363-370.
13. Development of opportunistic infections after diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients / A. Kwara [et al.] // AIDS Patient Care STDS. – 2004. – Vol. 18, N 6. – P. 341-347.
14. Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: автореф. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 43 с.
15. Блувштейн, Г.А. Клинико-морфологические аспекты хирургических ошибок и осложнений у больных ВИЧ/СПИД / Г.А. Блувштейн, С.А. Мозеров, А.А. Кулаков // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – Т. 4, № 16. – С. 61-72.
16. Рассохин, В.В. ВИЧ-инфекция и саркома Капоши / В.В. Рассохин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 4, № 4. – С. 7-18.
17. Рассохин, В.В. Злокачественные опухоли при ВИЧ-инфекции. Эпидемиология, патогенез, формы опухолей. Ч. 1 / В.В. Рассохин, А.В. Некрасова, Н.Б. Михайлова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 7-21.
18. Chinoy, R. F. Intractable diarrhea and melena in an AIDS patient / R. F. Chinoy, S. A. Pradhan // Ind. J. Gastroenterol. – 1990. – Vol. 9, N 2. – P. 159-160.
19. Major abdominal operations in acquired immunodeficiency syndrome / D. J. Dezel [et al.] // Ann. Surg. – 1990. – Vol. 56, N 7. – P. 445-450.
20. Scoazec, J. Y. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as a primary tumor of the liver: presentation, diagnosis and outcome in eight patients / J. Y. Scoazec, C. Degott, N. Brousse // Hepatology. – 1991. – Vol.13, N 5. – P. 870-875.
21. Хоффман, К. Лечение ВИЧ-инфекции 2011 / К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. – М.: Р. Валент, 2012. – 736 с.
22. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. – М.: Валент, 2012. – 528 с.
23. Semba, R.D. Prevalence and cumulative incidence of and risk factors for anemia in a multicenter cohort study of human immunodeficiency virus-infected and -uninfected women / R.D. Semba, N. Shah, R.S. Klein // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 34, № 2. – P. 260-266.
24. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней / А.В. Виноградов. – М.: Медицина, 1980. – 816 с.
25. Moses, A.V. Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromal hematopoietic growth factors / A.V. Moses, S. Williams, M.L. Heneveld // Blood. – 1996. – Vol. 87, N 3. – P. 919-925.
26. Tumor necrosis factor (TNF) is a physiologic regulator of hematopoietic progenitor cells: increase of early hematopoietic progenitor cells in TNF receptor p55-deficient mice in vivo and potent inhibition of progenitor cell proliferation by TNF alpha in vitro / Y. Zhang [et al.] // Blood. – 1995. – Vol. 86, № 8. – P. 2930-2937.
27. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под ред. В.В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.
28. Scadden D.T. Pathophysiology and management of HIV-associated hematologic disorders / D.T. Scadden, L.I. Zon, J.E. Groopman // Blood. – 1989. – Vol. 74, № 5. – P. 1455-1463.
29. Remacha, A.F. Cobalamin deficiency in patients infected with the human immunodeficiency virus / A.F. Remacha, J. Cadafalch // Semin. Hematol. – 1999. – Vol. 36, № 1. – P. 75-87.
30. Harris, R.J. Prognostic importance of anaemia in HIV type-1-infected patients starting antiretroviral therapy: collaborative analysis of prospective cohort studies / R.J. Harris, J.A. Sterne, S. Abgrall // Antivir. Ther. – 2008. – Vol. 13, № 8. – P. 959-967.
31. Шиффман Ф. Дж. Патология физиологии крови. – М.; СПб.: БИНОМ; Невский диалект, 2000. – 448 с.
32. Fangman, J.J. Anemia in HIV-infected adults: epidemiology, pathogenesis, and clinical management / J.J. Fangman, D.T. Scadden // Curr. Hematol. Rep. – 2005. – Vol. 4, № 2. – P. 95-102.

33. Исследование системы крови в клинической практике / под ред. Г.И. Козинца, В.А. Макарова. – М.: Триада-Х, 1997. – 480 с.
34. Arranz Caso, J.A. Effect of highly active antiretroviral therapy on thrombocytopenia in patients with HIV infection / J.A. Arranz Caso, C.S. Mingo, J.G. Tena // N. Engl. J. Med. – 1999. – № 341. – P. 1239-1240.
35. Reversal of human immunodeficiency virus type 1-associated hematosuppression by effective antiretroviral therapy / S.S. Huang [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2000. – № 30. – P. 504-510.
36. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology / J.N. George [et al.] // Blood. – 1996. – № 88. – P. 3-40.
37. Трофимова Т.Н. Радиология и ВИЧ-инфекция / Т.Н. Трофимова, Н.А. Беляков, В.В. Россихин. – СПб.: Балтийский медицинский центр, 2017. – 352 с.
38. Пантелеев, А.М. Внелегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных / А.М. Пантелеев, Т.А. Савина, Т.Ю. Супрун // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 7. – С. 16-19.
39. Sturt, A. Aspergillosis and HIV / A. Sturt, J.A. Aberg // HIV InSite knowledge base chapter. January, 2006.
40. Ермак, Т.Н. Оппортунистические (вторичные) заболевания у детей ВИЧ-инфекцией: структура, клиническая диагностика, лечение. Ч. 1. Туберкулез. Пневмоцистная пневмония / Т.Н. Ермак // Фарматека. – 2010. – № 4. – С. 54-56.
41. Особенности течения туберкулеза в сочетании с другими вторичными заболеваниями у больных с ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зиминова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 45-51.
42. Пархоменко, Ю.Г. Пато- и морфогенез цитомегаловирусного поражения легких при ВИЧ-инфекции / Ю.Г. Пархоменко, О.А. Дишкевич, В.И. Шахгильдян // Архив патологии. – 2004. – Т. 66, № 4. – С. 20-23.
43. Диагностика пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией / Э.Р. Самитова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 66-68.
44. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 784-796.
45. Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias / L. Huang, K. Crothers // Respiriology. – 2009. – № 14. – P. 474-485.
46. Легочная патология у больных ВИЧ-инфекцией / Т.Е. Васильева [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – № 11. – С. 31-35.
47. Crothers K. Pulmonary complications of immune reconstitution inflammatory syndromes in HIV-infected patients / K. Crothers, L. Huang // Section of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine. – Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA. – 2009. – Vol. 18. – P. 1.
48. Корнилова, З.Х. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией / З.Х. Корнилова, И.В. Луконина, Л.П. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 3. – С. 3-9.
49. Случай сочетания пневмоцистной пневмонии с диссеминированным туберкулезом легких у больного ВИЧ-инфекцией / Э.Р. Самитова [и др.] // Вестник РУДН. – 2006. – № 1. – С. 81-83.
50. HIV-associated lung infections and complications in the era of combination antiretroviral therapy / K. Crothers [et al.] // Lung HIV Study. Division of Pulmonary and Critical Care, Department of Internal Medicine, University of Washington. Seattle, Washington, USA. – 2011. – Vol. 19.
51. Бабаева, И.Ю. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / И.Ю. Бабаева, О.П. Фролова, О.В. Демикова // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 10. – С. 20-25.
52. Тяжелое поражение кишечника при генерализованном туберкулезе у больных в стадии СПИДа / И.И. Данцинг [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 59-62.
53. Скопин, М.С. Распространенность туберкулеза органов брюшной полости и особенности его выявления / М.С. Скопин, Ф.А. Батыров, З.Х. Корнилова // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 1. – С. 22-26.

УДК 616.5-005

© Коллектив авторов, 2017

Н.М. Рахматуллина, Г.З. Гарифуллина, Н.А. Сибгатуллина,
Д.Г. Ахмедзянова, Г.Н. Закирова, О.Р. Трофимова

РОЗАЦЕА

*Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, г. Казань
ГАОУ «Городская клиническая больница №7», г. Казань*

За последние десятилетия проблема распространенности и лечения розацеа возросла. В настоящее время считается, что ведущая роль в развитии этого заболевания отводится ангионеврозу с преимущественным поражением сосудов лица как проявлению вегетососудистой дистонии. Согласно данным литературы, на эффективность терапии розацеа влияют давность процесса, тяжесть заболевания и наличие сопутствующей патологии. Системная терапия розацеа включает в себя назначения антибактериальных препаратов и ретиноидов.

Ключевые слова: розацеа, антиген, вульгарные угри, роаккутан.

N.M. Rakhmatullina, G.Z. Garifullina, N.A. Sibgatullina,
D.G. Akhmedzyanova, G.N. Zakirova, O.R. Trofimova

ROSACEA

The problem of rosacea prevalence and treatment has increased over the last few decades. Currently, it is believed that the leading role in the disease development is given to angioedema with the primary lesion of the face vessels as the manifestation of vegetative dystonia. According to the available literature data the rosacea therapy effectiveness depends on the duration of the process, the severity of the disease and the concomitant pathology. Systemic rosacea therapy includes prescription of antibacterial drugs and retinoids.

Key words: rosacea, antigen, acne vulgaris, roaccutane.

Розацеа – хроническое рецидивирующее заболевание полиэтиологической природы со стадийным течением, проявляющееся хроническим воспалительным заболеванием

кожи лица с развитием эритемы, телеангиэктазий, папул, пустул, поражением глаз, век и формированием ринофимы. Встречается преимущественно у лиц старше 30 лет. Основной

пик заболеваемости приходится на возраст 40-60 лет. На частоту возникновения розацеа влияют гендерные признаки, соотношения больных розацеа у мужчин и женщин составляет 1,5-2,0:1,0. Показатели розацеа варьируют в широких пределах из-за отсутствия четких диагностических критериев. В популяции заболеваемость розацеа достигает 10 % и составляет 3-5% всех дерматозов. Исследователи приводят различные данные о встречаемости данного заболевания в Европе и США – от 1 до 20 %. Наиболее высокая заболеваемость розацеа наблюдается у светлокотных европейцев, проживающих в Швеции, Финляндии и Дании. Гранулематозная розацеа чаще наблюдается у пациентов монголоидной и негроидной расы [9,11,21,23].

Ведущую роль в патогенезе розацеа отводится ангионеврозу с преимущественным поражением сосудов лица как проявлению вегетососудистой дистонии [8]. Типичные для заболевания поражения центральной части лица объясняются замедлением кровотока и венозным застоем в области оттока *venae facialis et angularis*, характерные для розацеа [4,10,25].

Высыпания, локализующиеся над неактивной мускулатурой лица, приводят к формированию отека ткани, который не дренируется сокращением мышц. Длительный отек в сочетании с венозным застоем и тканевой гипоксией обуславливает гиперплазию соединительной ткани и сальных желез, что приводит к развитию фиматозных изменений [7,14].

Появлению розацеа способствуют генетически обусловленное расположение терминальных сосудов при 1- и 2-м фототипах кожи по Фицпатрику и повышенная сосудистая реактивность.

Психоэмоциональные факторы способствуют снижению выработки эндорфинов и нарушению работы каликреин-кининовой системы, регулирующей тонус сосудов.

В последние годы активно изучается влияние микроорганизмов на развитие розацеа. В ряде научных публикаций подтверждена роль *Demodex folliculorum* в патогенезе данного заболевания. Клещ *D. folliculorum*, обитающий на коже лица в области щек и лба, чаще встречается при папулезно-пустулезной форме розацеа [17].

В дермальных инфильтратах в области поражений обнаруживаются Т- лимфоциты, сенсibilизированные к антигенам *D. folliculorum*. Из клещей *D. folliculorum*, извлеченных из кожи лица больных розацеа, выделены бактерии *Bacillus oleronius*, присутствие которых обуславливает развитие розацеа [8].

Антигены *B. oleronius* стимулируют пролиферацию мононуклеаров периферической крови у больных розацеа чаще (73%), чем у здоровых людей (29%). Обсуждается также роль бактерий *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hamolyticus*, *Staphylococcus aureus* в развитии розацеа [23,27].

Ключевую роль в патогенезе розацеа играет кожный воспалительный процесс. Воспаление инициируется при участии TLR2 (Toll-like receptor, Толл-подобные рецепторы) кератиноцитов. Эти трансмембранные структуры могут активироваться физическими факторами (УФО, высокие и низкие температуры), рядом антигенов (хитиновая оболочка *D. folliculorum*, гликопротеиды *B. oleronius*), нейропептидами стресса (нейроиммунные механизмы) или формированием висцеро-кутанных рефлексов. Дальнейшее развитие воспаления обусловлено секрецией кератиноцитами воспалительных протеаз (матричные металлопротеиназы, калликреинкиназы) и антимикробных пептидов (альфа-, бета-дефензины и кателицидин LL-37) [25,26]. В настоящее время именно кателицидину LL-37 отводится значимая роль в развитии розацеа. Этот антимикробный полипептид, состоящий из 37 аминокислот, относится к семейству калликреин-кинина. Его уровень в пораженной коже значительно повышен при всех субтипах розацеа [17].

Продукция LL-37 усиливается под влиянием УФО (за счет синтеза витамина D), высоких и низких температур, инфекционных агентов. Внутрικοжные инъекции LL-37 вызывают у экспериментальных животных развитие дерматита, клинически схожего с розацеа.

Патофизиологические эффекты кателицидина LL-37 сводятся к повышению продукции хемокинов клетками дермы (лейкоцитами, гистиоцитами, тучными клетками), хемотаксису иммунных клеток в очагах воспаления, усилению пролиферации эндотелия сосудов и ангиогенеза за счет увеличения секреции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor). В результате нарушаются архитектура межклеточного матрикса, неоангиогенез и регуляция нейрососудистых связей в коже. Формируются стойкая эритема и телеангиэктазии – основные признаки розацеа [17].

Для большинства пациентов с эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа характерно наличие эритемы, отека, телеангиэктазий. Этиопатогенез эритемы при розацеа неизвестен [7].

Клинически покраснения при розацеа подобно «Asian flushing syndrome» («Азиатский

синдром покраснения)), и характеризуется появлением красных пятен на коже лица и туловища и повышением температуры кожи вследствие накопления ацетальдегида. Накопление ацетальдегида может быть вызвано генетическим отклонением в гене, кодирующем фермент ацетальдегидрогеназу (ALDH2), который в норме расщепляет ацетальдегид, основной продукт метаболизма этанола. Фермент ALDH2 ответственен за окисление ацетальдегида, полученного из метаболизма этанола, а также различных других эндогенных и экзогенных альдегидов. Ацетальдегид приводит к вазодилатации при «Asian flushing syndrome» [30].

Антитела к белку GroE1 chaperonin теплового шока были обнаружены в *B. oleronius*, выделенных от клещей *Demodex* у больных розацеа. Белок GroE1 chaperonin играет ключевую роль в нормальной инактивации ALDH2. Антитела GroE1 chaperonin, взаимодействуя с человеческим белком GroE1 chaperonin, препятствуют инактивации ALDH2 в полном объеме, вследствие чего фермент не окисляет ацетальдегид [28]. Повышенное содержание ацетальдегида в крови вызывает расширение сосудов кожи.

Розацеа часто ассоциируется с язвенной болезнью желудка – *Helicobacter pylori* обнаруживается у 67% больных розацеа.

Появление приливов на лице связывают с активацией вазоактивных пептидов под действием *H. pylori*, накоплением токсинов, оказывающих сосудорасширяющий эффект [3]. *H. pylori* вырабатывает большое количество ацетальдегида, который образуется в результате метаболизма этанола или углеводов и циркулирует в крови в течение длительного времени. Ацетальдегид метаболизируется в печени ферментом CYP2E1 (p 450).

Установлены триггерные факторы возникновения розацеа: ультрафиолетовое облучение (УФО); длительное пребывание в условиях высокой или низкой температуры; острая и горячая пища; злоупотребление алкоголем; частые эмоциональные стрессы; физическое перенапряжение; использование средств по уходу за кожей, содержащих циннамальдегид [20].

С патофизиологической точки зрения выделяют 4 стадии заболевания: прерозацеа; сосудистое розацеа; воспалительное розацеа; позднее розацеа. Прерозацеа соответствует временным реакциям покраснения кожи (проходящая эритема и гиперемия); сосудистое розацеа характеризуется стойкой эритемой и телеангиэктазиями; воспалительное розацеа сопровождается папулами и пустулами; позднее розацеа соответствует ринофиме [9,24].

Типичная локализация высыпаний при розацеа – на коже лица, преимущественно на коже щек, носа, лба и подбородка, иногда в зоне декольте. Диагностическими критериями розацеа являются: транзиторная, постоянная эритема на протяжении более трех месяцев; поражение центральной части лица (Т-зоны); телеангиэктазии, папулы, пустулы.

Клинически в течении розацеа выделяют 3 стадии: эритематозно-телеангиэктатическая; папулезно-пустулезная; пустулезно-узловатая.

Эритемато-телеангиэктатическая розацеа характеризуется развитием персистирующей эритемы в центральной зоне лица и многочисленных телеангиэктазий. Обычно периорбитальные области остаются свободными от высыпаний. Больные предъявляют жалобы на периодическое чувство жара, жжения, зуд, которые развиваются или усиливаются после употребления горячей и острой пищи, алкоголя, физической нагрузки, горячей ванны. Гистологически для эритематозной стадии характерно значительное расширение капилляров дермы.

При папулезно-пустулезной стадии розацеа на фоне гиперемии развиваются мелкие папулы, пустулы. Чаще они локализуются в области щек, лба, подбородка. Папулы розово-красного цвета, диаметром 3-5 мм, плотноэластической консистенции, не склонные к слиянию. При дальнейшем прогрессировании заболевания появляются папуло-пустулы, склонные к группировке в области носа, носогубных складок, подбородка. На их поверхности отмечается незначительное шелушение, гнойно-геморрагические корочки. Субъективно больных беспокоит жжение, зуд. При остром течении заболевания возникает выраженная отечность. Высыпания могут располагаться и на передней поверхности шеи, груди. Гистологически при этой стадии обнаруживают в дерме диффузный или периаппендикулярный (вокруг волосяных фолликулов и сальных желез) воспалительный инфильтрат из лимфоцитов, гистиоцитов и плазматических клеток.

Пустулезно-узловатая стадия характеризуется стойкой эритемой, множественными телеангиэктазиями, папулами, пустулами и отёчными узлами. Крупные папулезные элементы на этой стадии за счёт слияния образуют бляшки. Развивающийся фиброз соединительной ткани ухудшает крово- и лимфообращение, возникают пастозность и отёчность лица. Появившиеся опухолевидные разрастания локализуются на носу (ринофима), щеках, в области надпереносья (метафима), подбородка (гнатофима), лобной поверхности и

ушных раковин (отофима), обезображивая внешний вид. Гистологически сальные железы гиперплазированы и увеличены в размерах, окружены избыточно развитой новообразованной соединительной тканью, содержащей эктатически расширенные кровеносные сосуды и инфильтраты из мононуклеаров, среди которых могут преобладать плазматические клетки.

К особым формам розацеа относятся стероидная; гранулематозная или люпоидная; грамотрицательная; конглобатная; фульминантная; болезнь Морбигана (розацеа с солидным персистирующим отеком); офтальмо-розацеа; ринофима [9].

Стероидная розацеа развивается после длительного применения наружных кортикостероидных мазей, особенно фторированных. При этой форме возникает феномен «стероидной кожи», характеризующийся легкой субатрофией, обширной темно-красной эритемой, на поверхности которой находятся телеангиэктазии и папулезно-пустулезные элементы. Отмена местных кортикостероидов приводит, как правило, к обострению розацеа.

Люпоидная, или гранулематозная розацеа, проявляется плотно прилегающими друг к другу мелкими плотными папулами, иногда единичными узлами, которые имеют серо-желтый оттенок при диаскопии [11]. Морфологическая картина данного розацеа сводится к наличию многочисленных эпителиоидных гранул. Гистологически воспалительный инфильтрат в области пилосебацейных комплексов имеет туберкулоидное строение с появлением гранулемоподобных скоплений гистиоцитов и гигантских многоядерных клеток Лангханса.

Грамнегативная форма розацеа представлена многочисленными фолликулитами и пустулами. Данная форма является результатом осложнения после длительной нерациональной терапии антибиотиками, преимущественно тетрациклинового ряда. При исследовании содержимого пустул обнаруживаются грамотрицательные бактерии.

Конглобатная форма проявляется крупными шароидными узлами.

Фульминантная – развивается стремительно с развитием отечных конгломератов из слившихся узлов и бляшек.

Розацеа с солидным персистирующим отеком (болезнь Морбигана) характеризуется эритемой и стойким плотным отеком верхней половины лица [11].

У 20-60% больных с розацеа в патологический процесс вовлекаются глаза [21]. При

офтальмической розацеа развиваются симптомы воспаления глазного яблока и век.

При поражении глаз отмечаются сухость, чувство инородного тела, зуд, жжение, светобоязнь, отек, гиперемия и телеангиэктазии конъюнктивы, нечеткое зрение, кератит. Поражение век (блефарит) характеризуется гиперемическими пятнами и периорбитальной эритемой, отеком, сухостью, шелушением кожи век, воспалением мейбомиевых желез, формированием халазионов и телеангиэктазий края век. Перечисленные симптомы офтальмической розацеа выявляются совместно с офтальмологами. При этом проводится осмотр больного с помощью щелевой лампы [18].

Дифференциальный диагноз розацеа необходимо проводить с вульгарными акне, мелкоузловым саркоидозом кожи, себорейным дерматитом, надбровной ульэритемой.

При вульгарных угрях наблюдаются воспалительные папулезные и пустулезные элементы в основании комедонов, что не характерно для розацеа.

Гистологически при вульгарных угрях вокруг сальных желез обнаруживается воспалительный инфильтрат, состоящий из нейтрофилов и лимфоцитов. В сально-волосных фолликулах при этом отмечается скопление кожного сала, кератотических и паракератотических клеток, которые в совокупности формируют комедоны. Со временем за счет появления гистиоцитов и фибропластов перифолликулярный инфильтрат замещается фиброзной тканью [7,11].

Мелкоузловый саркоидоз кожи вначале заболевания проявляется мелкими симметрично расположенными пятнами розовато-красного цвета, трансформирующимися в процессе существования в папулы величиной от 2 до 5 мм в диаметре, бледно-розового или кирпичного цвета, полушаровидной формы, с четкими границами и гладкой поверхностью. На крупных элементах могут наблюдаться телеангиэктазии и отрубевидное шелушение. При диаскопии папул выявляются желтоватые пятнышки (феномен запыленности). При регрессе на их месте остаются временная пигментация, телеангиэктазии и поверхностная атрофия. Гистологически мелкоузловый саркоидоз характеризуется наличием в дерме и подкожно-жировой клетчатке четко ограниченных эпителиоидно-клеточных гранул, часто расположенных группами. Среди эпителиоидных клеток имеется небольшая примесь лимфоцитов. Многоядерные гигантские клетки, иногда содержащие тельца Шаумана или астероидные тельца, встречаются непо-

стоянно в небольшом количестве. Иногда в центре гранулем имеются небольшие фокусы коагуляционного некроза. В «старых» гранулемах нарастают явления склероза с разрастанием коллагеновых волокон между эпителиоидными клетками [11,25].

Ульэритема надбровная рубцующаяся проявляется преимущественно в детском и юношеском возрасте. Начинается на наружной части бровей, в процессе распространяется на лоб, виски и щеки. Клинически проявляется эритемой с легким цианотичным оттенком, фолликулярными остроконечными папулами с отчетливым гиперкератозом. Атрофия и поверхностные рубцы, выраженные в области бровей, приводят к их поредению вплоть до полного облысения. Гистологически отмечается резко выраженный глубокий фолликулярный гиперкератоз с очагами незначительного акантоза, истончение эпидермиса на отдельных участках в дерме, в окружности фолликулов, сальных и потовых желез имеется инфильтрат из лимфоцитов и плазматических клеток. Сосуды дермы расширены, имеется незначительный отек [11].

Себорейный дерматит локализуется преимущественно в области нососщечных складок, подбородка, волосистой части головы и заушных складок. В очагах наблюдается эритема с четкими границами, с жирными желтоватыми чешуйками. Себорейный дерматит имеет неспецифическую гистологическую картину, соответствующую хроническому дерматиту, – выраженный паракератоз с пластинчатым шелушением [7,11].

Постановка диагноза розацеа основывается на данных анамнеза, клиники и морфологических данных. Различают основные и второстепенные диагностические признаки розацеа. К основным признакам относятся: преходящая эритема, стойкая эритема, папулы, пустулы, телеангиэктазии. Второстепенные признаки: жжение или болезненность кожи, бляшки, сухость кожи, отёк, офтальморозацеа, экстрафациальная розацеа, фиматозные изменения.

Для постановки диагноза необходимо наличие, как минимум, одного основного и одного второстепенного признака. Выбор тактики лечения зависит от клинической формы заболевания, тяжести, длительности течения, переносимости препаратов, наличия сопутствующей соматической патологии, возраста, пола, психоэмоциональных особенностей пациента. Терапевтические мероприятия необходимо начинать с выявления и устранения сопутствующих заболеваний совместно с терапевтом, эндокринологом, гастроэнтерологом, офтальмологом

(офтальморозацеа), неврологом, гинекологом и другими специалистами [5,19,29].

Лечение розацеа должно быть комплексным и индивидуальным. Перед лечением рекомендуется провести клинко-лабораторное обследование больного, выявить причину возникновения данного заболевания, факторы риска.

Лабораторные исследования должны включать общий и биохимические анализы крови, выделение и идентификацию микробной флоры кожи с определением чувствительности к антибиотикам, соскоб с кожи век и лица для идентификации *D. folliculorum*.

Согласно данным литературы эффективность терапии розацеа зависит от давности заболевания, тяжести клинической формы и наличия сопутствующей патологии (инфекционной, соматической, эндокринной) [3,13]. Системная терапия розацеа включает назначение антибактериальных препаратов и ретиноидов. Из антибактериальных лекарственных средств используются в основном антибиотики тетрациклиновой группы и макролиды. Из антибиотиков тетрациклинового ряда назначается доксициклин (Юнидокс Солютаб) в дозе 100 мг в сутки в течение 8-16 недель. Терапевтический эффект доксициклина обусловлен подавлением воспалительного процесса путем ингибирования протеаз.

Из группы макролидов применяется джозамицин пропионат (Вильпрафен Солютаб) в дозе 500 мг 2 раза в день в течение первых 2-4 недель, далее по 500 мг 1 раз в сутки в качестве поддерживающей терапии в течение 6-8 недель.

Метронидазол принимают по 1,0-1,5 г в сутки, курс – 4-8 недель. Эффективность препарата связана с его антимикробной активностью, направленной на подавление жизнедеятельности *D. folliculorum*.

Системные ретиноиды снижают экспрессию патогенассоциированных рецепторов – TLRs. Изотретиноин (роаккутан) назначают в дозе 0,5 мг/кг в сутки в течение 4-6 месяцев [13].

Роаккутан редко является причиной гепатоксических реакций, значительно уступая по частоте их развития антибиотикам, нестероидным противовоспалительным препаратам и гормональным контрацептивам. Риск их развития возрастает при одновременном использовании других медикаментов, поэтому лечение ретиноидами рекомендуется проводить при минимальном количестве сопутствующих назначений. Еще в 1988 г. в исследовании H.R. Roenigk описано повышение проб печени менее чем у 10% пациентов, принимающих

изотретионин, причем эти изменения были полностью обратимы. На основании этих исследований J. Barth и соавт. предложили исследовать функцию печени только до начала приема роаккутана, так как применение ретиноидов может усугубить имеющуюся патологию, а при отсутствии патологии контролировать печеночные пробы необязательно [3,29,31].

Изотретиноин обладает тератогенным действием (изотретиноиновая эмбриопатия включает пороки развития ЦНС и сердечно-сосудистой системы). Женщине детородного возраста, получающей препарат, необходимо применять эффективные противозачаточные средства за месяц до лечения, в течение всего периода лечения и в течение месяца после его завершения. Среди побочных эффектов при применении роаккутана отмечаются: ретиноидные хейлиты (90-96%) и ретиноидные дерматиты (55%) [3]. Эти побочные эффекты нивелируются при использовании увлажняющих флюидов.

Роаккутан не обладает фотосенсибилизирующим и фототоксичным действием. Осторожность использования его при ультрафиолетовом облучении связана с повышенной чувствительностью эпидермиса вследствие усиления эпидермопоза, приводящего к истончению рогового слоя.

С этой целью для предотвращения побочного действия используются наружные средства с высоким фактором защиты (SPF 40-60). Роаккутан при соответствующей защите успешно применяется в весенне-летний период.

К дополнительным системным средствам лечения розацеа относятся ангиопротекторы. Никотиновую кислоту в дозе 0,05-0,1 г три раза в сутки применяют в комбинации с кальция добезилатом 0,5 г два раза в сутки, курс 1,0-1,5 месяца. Одновременное назначение этих препаратов способствует нормализации тонуса сосудов кожи лица, разрешению эритемы. Терапия гранулематозной розацеа достаточно сложна в силу ее торпидного течения. Наиболее эффективен фтивазид 1,0-1,5 г в сутки до достижения курсовой дозы 160 г и/или изотретиноин 0,5 мг/кг в сутки в течение 4-6 месяцев [2,17,30].

Совместно с антибактериальной системной терапией применяются местные антибактериальные средства: 1% гель клиндамицин (Далацин Т); крем/гель метронидазол (Розекс, Розамет, Метрогил, Метрогель), 15-20% крем/гель азелаиновой кислоты (Скинорен).

Действие 1% геля клиндамицина направлено на угнетение роста бактерий на

поверхности кожи; 1% крем/гель метронидазол оказывает антимикробное действие на анаэробные бактерии и подавляет жизнедеятельность *D. folliculorum*.

Основными механизмами действия азелаиновой кислоты являются нормализация процессов кератинизации в сально-волосяном фолликуле с торможением биосинтеза белка клеточных мембран; антимикробное действие на *P. acnes* и *S. epidermidis*; противовоспалительный эффект с уменьшением метаболизма нейтрофилов и снижением выработки ими свободнорадикальных форм кислорода.

При розацеа дополнительно применяется физиотерапевтическое лечение с использованием лазерной доплеровской флуометрии с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-01» (НПП «Лазма», Москва). Параметры воздействия: длительность импульса – 60 мс интенсивность импульса 0,2 кВт/см², мощность 60-70 Дж/см². Время воздействия 30-40 минут. На курс 2 процедуры лазерного воздействия с интервалом в 2 недели [8].

При гранулематозной форме розацеа показаны деструктивные методы, поскольку имеющиеся структурные изменения в системе микроциркуляторного русла кожи лица носят необратимый характер. В этой ситуации назначают лазерную абляцию с целью удаления гипертрофированной ткани, например при ринофиме. При этом возможно использование импульсного СО₂-лазера или фракционного эрбиевого лазера с модулированным импульсным режимом.

При воспалении и зуде назначаются антигистаминные препараты второго поколения (блокаторы H₁-гистаминных препаратов) – цетиризина гидрохлорид (зиртек, цетрин), эбастин (кестин) и третьего поколения – дезлоратадин (эриус).

При проявлении вегетососудистой дистонии включают в комплексную терапию седативные средства – глицин, препараты валерианы и пустырника.

В профилактических целях необходимо откорректировать режим питания: ограничить потребление животных жиров, копченостей, алкоголя, острой и горячей пищи.

Больным не рекомендуется длительное время находиться в помещении с высокой температурой воздуха, следует избегать инсоляции.

Таким образом, для достижения положительного результата в лечении розацеа необходимо учитывать индивидуальные особенности организма, степень клинического проявления, наличия сопутствующей патологии.

Сведения об авторах статьи:

Рахматуллина Наиля Марсовна – к.м.н., доцент, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, руководитель городского центра аллергологии ГАУЗ «ГКБ №7». Адрес: 420103, г. Казань, ул. М. Чуйкова, 54. Тел./факс: 8(843) 221-39-34. E-mail: nailia.rakhmatullina@gmail.com.

Гарифуллина Гузалия Зиннатулловна – врач-дерматолог высшей категории ООО «Клиника восстановительной медицины». Адрес: 420000, г. Казань, ул. С. Хакима, 33. Тел./факс: 8(843)522-83-90, E-mail: garifguzel@yandex.ru.

Сибгатуллина Наиля Асхатовна – к.м.н., ассистент кафедры аллергологии и иммунологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог Городского центра аллергологии ГАУЗ «ГКБ №7». Адрес: 420103, г. Казань, ул. М. Чуйкова, 54. Тел./факс: 8(843) 221-39-36, E-mail: aminasib@mail.ru.

Ахмедзянова Дамира Гумаровна – ассистент кафедры аллергологии и иммунологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог высшей категории Городского центра аллергологии ГАУЗ «ГКБ №7». Адрес: 420103, г. Казань, ул. М. Чуйкова, 54. Тел./факс: 8(843) 221-39-36. E-mail: ahmdamira@yandex.ru.

Закирова Гузель Накиповна – ассистент кафедры аллергологии и иммунологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог высшей категории Городского центра аллергологии ГАУЗ «ГКБ №7». Адрес: 420103, г. Казань, ул. М. Чуйкова, 54. Тел./факс: 8(843) 221-39-36. E-mail: zakirova.guzel@gmail.com.

Трофимова Ольга Ростиславовна – ассистент кафедры аллергологии и иммунологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог Городского центра аллергологии ГАУЗ «ГКБ №7». Адрес: 420103, г. Казань, ул. М. Чуйкова, 54. Тел./факс: 8(843) 221-39-36. E-mail: troff80@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

- Адаскевич, В.П. Акне вульгарные и розовые: иллюстрированное руководство. – М.: Медицина, 2005. – 160 с.
- Акне. Клинические рекомендации / под ред. А.А. Кубановой. – М.: ДЭКС, 2010. – 28 с.
- Барабанов, Л.Г. Эффективность и безопасность терапии акне и розацеа изотретионином / Л.Г. Барабанов, А.П. Музыченко // Здравоохранение. – 2010. – № 4. – С. 64-65.
- Додина М.И. Клинические иммунологические и морфологические взаимосвязи у больных розацеа на фоне лечения пимеро-климусом: автореф. ...канд. мед.наук. – М., 2011. – 25 с.
- Дорофеева, Т.Г. Технологии на основе световых, радиочастотных и плазменных воздействий в эстетической медицине / Т.Г. Дорофеева, В.С. Скомаровский // Альманах клинической медицины. – 2008. – Т.17, № 2. – С. 184-185.
- Опыт применения изотретионина при Rosacea Fulminans / Ю.С. Кондратьева [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – № 5. – С. 91-97.
- Кубанова, А.А. Диагностика и лечение / А.А. Кубанова, Ю.Б. Махапова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 4. – С. 27-35.
- Мимов, А.В. Комбинированное применение импульсного лазерного излучения и ультразвукового воздействия в лечении больных розацеа / А.В. Мимов, К.В. Котенко, Л.С. Круглова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. – С. 1-3.
- Михнева Е.Н. Лечение розацеа / Е.Н. Михнева // Дерматология и венерология. – 2012. – №4 (58). – С. 90-95.
- Олисова, О.Ю. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция / О.Ю. Олисова, М.И. Додина, Н.Е. Кушлинский // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 1. – С. 49-55.
- Пальцев, М.А. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи / М.А. Пальцев, Н.Н. Потекаев, И.А. Казанцева. – М.: Медицина, 2005. – С. 135-137.
- Перламутров, Ю.Н. Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии розацеа / Ю.Н. Перламутров, В.Ш. Сайдашева, К.Б. Ольховская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 3. – С. 73-79.
- Пинсон, И.Я. Современные методы лечения розацеа / И.Я. Пинсон, И.В. Верхогляд, А.В. Семочкин // Лечащий врач. – 2012. – № 10. – С. 10-13.
- Потекаев, Н.Н. О причинах сосудистых изменений и методах профилактики этого заболевания // Н.Н. Потекаев, Л.М. Демидов // Клиническая дерматология. – 2004. – № 4. – С. 82-84.
- Разумов, А.Н. Современные методы диагностики и физиотерапевтической коррекции возрастных изменений кожи / А.Н. Разумов, Е.С. Васильев // Новые медицинские технологии. Новое медицинское оборудование. – 2010. – № 11. – С. 14-21.
- Самцов, А.В. Акне и акнеформные дерматозы / А.В. Самцов. – М., 2009. – 288 с.
- Хайрутдинов, В.Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении / В.Р. Хайрутдинов // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 19. – С. 32-37.
- Хэбиф, Т.П. Кожные болезни. Диагностика и лечение: пер. с англ./под ред. А.А.Кубановой. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 106-109.
- Intense pulsed light (IPL): a review / P. Babilas [et al.] // Lasers Surg Med. – 2010. – Vol. 42, N 2. – P. 93-104.
- Bhatia, N.D. Optimal management of papulopustular rosacea: rationale for combination therapy / N.D. Bhatia, I.Q. Dell Rosso // J Drugs Dermatol. – 2012. – Vol. 11(7). – P. 839-844.
- Chauhan N. Rosacea: pathophysiology and management principles / N. Chauhan, D.A. Ellis // Facial Plast. Surg. Clin. North Am. – 2013. – Vol. 21, № 1. – P.127-136.
- Fratila A. Present and future trends in ablative fractional laser / A.Fratila // 9th EADV Spring Symposium Verona. – Italy, 2012. – P.143.
- Golberg D.I. Lasers and light management of couperose and rosacea//Ann Dermatol Venered. – 2011. – Vol. 138, suppl3. – P.219-222.
- Pathogenesis clinical picture and current therapy of rosacea / L.T. Gonser [et al.]// Article in german. – 2016. – Vol. 67(1). – P. 69-84.
- James Q, Del Rosso. Розацеа кожи: патогенез, клинические проявления, современные рекомендации по тактике ведения пациентов / James Q, Del Rosso // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 2. – С.30.
- The role of altered cutaneous immune responses in the induction and persistence of rosacea / A. Margalit [et al.]/J Dermatol Sci. – 2015. – Vol. 19. – P. 29-32.
- Marcinkiewicz M. The role of antimicrobial peptides in chronic inflammatory skin diseases / M. Marcinkiewicz, S. Majewski // Poster Dermatol. Allergol. – 2016. – Vol. 33(1). – P. 6-12.
- Reflectance confocal microscopy for monitoring the density of Demodex mites in patients with rosacea before and after treatment / EC. Sattler [et al.] //Br J Dermatol. – 2015. – Vol. 173(1). – P. 69-75.
- Taub A.F. Treatment of rosacea with intense pulsed light / A.F. Taub // I. Drugs Dermatol. – 2003. – Vol. 2(3). – P. 254-259.
- Therapies to Improve the Cosmetic Symptoms of Rosacea. Julien Lanone, B.A.; Zary Zoldenberg, M.D. Cutis., 2015. July (1):19-26.
- Korting, H.C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea / H.C. Korting, C. Schollman // I. Cur. Acad Dermatol Venerol. – 2009. – Vol. 23(8). – P. 876-882.

Ш.В. Тимербулатов, Р.М. Гарипов, М.В. Тимербулатов, А.М. Саргсян, Э.Н. Гайнуллина
ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ. ЧАСТЬ I
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Инфекции, ассоциированные с оказанием медицинской помощи (ИАМП) или внутрибольничные инфекции (ВБИ) (Healthcare associated infections – HAIS), – это инфекции, приобретённые пациентами в процессе лечения и ухода. Инфекционное поражение области хирургического вмешательства (ИОХВ, SSI – Surgical site infection), по данным ВОЗ, – наиболее частый вид внутрибольничной инфекции (ВБИ) в странах со средним уровнем дохода. ИОХВ встречается у 1/3 больных, перенесших хирургические вмешательства. В обзоре приводятся данные об эпидемиологии и распространенности ИОХВ, а также описываются методы предоперационной профилактики.

Ключевые слова: инфекционные осложнения, хирургия, профилактика.

Sh.V. Timerbulatov, R.M. Garipov, M.V. Timerbulatov, A.M. Sargsyan, E.N. Gainullina
PREVENTION OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN SURGERY. PART I

Infections associated with health care (IAHC) or nosocomial infection (NI) (Healthcare associated infections – HAIS) are infections acquired by patients during treatment and medical care. Surgical site infections (SSI), according to WHO are the most frequent type of nosocomial infection in countries with middle income. SSI is found in 1/3 of patients after surgical intervention. The review provides data about the epidemiology and prevalence of SSO and describes methods of preoperative prevention.

Key words: infectious complications, surgery, prevention.

Инфекции, ассоциированные с оказанием медицинской помощи (ИАМП или ВБИ) (Healthcare associated infections – HAIS), – это инфекции, приобретённые пациентами в процессе лечения и ухода.

ИАМП главным образом вызываются микроорганизмами, резистентными к часто используемым противомикробным препаратам и характеризуются множественной лекарственной устойчивостью. Хотя из-за трудности сбора достоверные данные неизвестны. По оценкам экспертов сотни миллионов пациентов страдают от ИАМП, которые являются причиной значительной смертности и финансовых потерь.

Из 100 госпитализированных пациентов в развитых странах у 7, а в развивающихся у 15 возникнет хотя бы одна ИАМП. Уровень ИАМП существенно выше (в 2-3 раза) в странах с низким и средним уровнями доходов, чем в странах с высоким доходом, особенно у пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и отделения новорожденных.

Инфекционное поражение области хирургического вмешательства (ИОХВ, SSI – Surgical site infection) по данным ВОЗ, – наиболее частый вид внутрибольничной инфекции (ВБИ) в странах со средним уровнем дохода. ИОХВ затрагивает до 1/3 больных, перенесших хирургические вмешательства. Средний показатель ИОХВ составляет 11,8 на 100 операций (диапазон от 1,2 до 23,6) [1].

Частота ИОХВ гораздо ниже в странах с высоким доходом, но продолжает занимать

второе место в структуре ВБИ в Европе и США, а в некоторых странах Европы это наиболее частый тип ВБИ. Самые высокие показатели осложнений наблюдаются в хирургии толстой кишки – 9,5%, при аортокоронарном шунтировании (АКШ) – 3,5%, кесаревом сечении – 2,9%, холецистэктомии – 1,4%, эндопротезировании тазобедренного сустава – 1,0%, полипэктомии – 0,8%, протезировании коленного сустава – 0,75% [2].

Многие факторы в процессе маршрутизации хирургического больного определяются как риск развития ИОХВ. Профилактика этих осложнений является сложной задачей и требует интеграции мероприятий до, во время и после операции. Международные стандарты и руководящие документы по профилактике ИОХВ в настоящий момент отсутствуют. Доступны рекомендации некоторых стран (Европа, Северная Америка), но и в них имеется несоответствие в интерпретации доказательств предлагаемых мер и рекомендаций. Меры профилактики ИОХВ упоминалась в «Руководстве по безопасной хирургии» (2009), ВОЗ [3,4].

ИОХВ как потенциальные осложнения ассоциируются с любыми типами и классами хирургических вмешательств. Хотя ИОХВ относятся к наиболее предотвратимым формам ВБИ [5,6], они по-прежнему представляют проблему с точки зрения осложнений для пациентов, смертности и дополнительных расходов [1,7,8].

ИОХВ относятся к наиболее частым изучаемым формам ВБИ в госпиталях стран с низ-

ким и средним достатком [1]. Существует мнение, что частота ИОХВ может отражать низкий уровень качества медицинской помощи [9].

По данным SS EJ Magill et al. (2014) в период с 2006 по 2008 гг. ИОХВ занимали второе место (всего 157 тыс. случаев) в структуре ВБИ [10]. Результаты исследования Y. Mu et al. (2011) показали, что в 2006-2008 гг. на 749659 хирургических вмешательств приходилось 16147 (1,9%) случаев ИОХВ [11]. Наиболее часто встречались инфекции, вызванные стафилококком (30,4%), ванкомицинрезистентным стафилококком (11,7%), синегнойной палочкой (9,4%) [12].

По данным 3654 больниц в США (страна с высоким доходом) за 2014 г. было зарегистрировано 201916 случаев ИОХВ на 2417933 хирургических вмешательства. За 2008-2014 гг. было отмечено сокращение числа ИОХВ на 17% при выполнении 10 основных хирургических вмешательств, в частности при трансабдоминальной гастрэктомии на 17% и при операциях на толстой кишке на 2%.

Определение уровня экономических затрат в 2005 г. на ИОХВ было проведено с использованием данных 1054 больниц из 37 государств. Продление сроков госпитализации в среднем составило 9,7 дня, при этом увеличение расходов на 1 случай составило 20842 доллара. Суммарно госпитализация по причине ИОХВ составила 406730 дней, а дополнительные расходы – более 900 млн. долларов [13]. ИОХВ являются статьей расходов на ВБИ, на которые затрачивается 3,5-10 млрд. долларов. Стоимость лечения одного пациента колебалась от 1087 до 29443 долларов [14].

В 2011-2012 гг. в странах Европы ИОХВ являлись наиболее частой причиной ВБИ [15]. В последнее время отмечено уменьшение осложнений ИОХВ при кесаревом сечении, эндопротезировании тазобедренного сустава и полипэктомии. При инфекционных осложнениях средний показатель пребывания больного увеличивается на 6,5 дня, стоимость лечения – в 3 раза [16].

По результатам 13-летнего мультицентрового исследования в Швейцарии (1998-2010 гг.) показатель ИОХВ после колоэктомии составил 18,2%, аппендэктомии – 6,4%, холецистэктомии – 2,3%, грыжесечения – 1,7%, артропластики бедра – 1,6% и артропластики коленного сустава – 1,3% [17].

В Англии хирургические инфекции чаще возникали при оперативном лечении заболеваний тонкой кишки – 8,3%, толстой кишки – 4,9%, желчных путей, печени, поджелудочной железы – 4,9%, при холецистэктомии –

4,6%. Минимальные показатели наблюдались при эндопротезировании коленного сустава – 0,4%. В среднем продолжительность стационарного лечения увеличилась на 10 дней (от 7 до 13 дней) [18].

В Японии при возникновении ИОХВ продолжительность госпитализации увеличивается на 20,7 дня, а стоимость лечения – на 8791 доллар. При этом в абдоминальной хирургии сроки лечения увеличиваются на 17,6 дня, расходы – на 6624 доллара, а в кардиохирургии – на 48,9 дня и 28534 доллара соответственно [19]. Чаще ИОХВ встречаются в хирургии ободочной и прямой кишок – 15% и 17,8% соответственно [20].

К потенциальным факторам развития ИОХВ, которые могут вызвать раневую инфекцию, относятся факторы, связанные с пациентом (эндогенные) и технологией/вмешательствами (технологические/процедурные) (экзогенные). Некоторые переменные являются немодифицируемыми, такие как возраст и пол. Контролирование других способствует уменьшению вероятности инфицирования – это питание больного, отказ от употребления табака, рациональное применение антибиотиков, правильная интраоперационная техника. Целесообразность оценки факторов риска остается спорной, ввиду очень малого количества исследований, основанных на оценке риска развития инфекционных осложнений [21,22].

Анализ результатов 57 исследований, проведенных в странах как с высоким, так и низким и средним доходами, позволил выделить следующие факторы, связанные с повышенным риском ИОХВ, – это высокий индекс массы тела, высокая оценка по национальной системе наблюдения нозокомиальной инфекции (NNIS–National Nosocomial Infections Surveillance), класс раны, сахарный диабет и продолжительность операции [23, 24], оценка состояния больного > 3 ст. по ASA, пребывание больного в стационаре до операции (минимум 2 дня) [25]. Другие авторы также к факторам риска относят отсутствие или проведение антибиотикопрофилактики менее чем за 1 час до операции, тип операций (загрязненные или грязные) [26].

В больницах с большим и средним конечным фондом, при проведении операций хирургами высокой квалификации наблюдаются более низкие показатели ИОХВ [27,28].

Основными признаками ИОХВ являются [29]:

- гнойное отделяемое из раны или выделения из ран при непосредственном осмотре;
- покраснение, увеличение размеров покраснения (эритемы), болезненные, распро-

страненные эритемы, свидетельствующие о целлюлите;

- гнойное отделяемое из дренажа из-под фасции;
- гнойное отделяемое из дренажа, помещенного через рану в орган /пространство;
- высев микроорганизмов, выделенных из отделяемого или тканей органа/пространства;
- рана спонтанно расходится (открывается);
- боль;
- лихорадка ($t > 39^{\circ} \text{C}$);
- локальный отек;
- абсцесс или другие доказательства инфекции при прямом исследовании.

На сегодня существует более 40 методик определения хирургических инфекций (SSI) [30]. Только 4 из них являются стандартными – CDC (Centers for Disease Control and Prevention); SESG (Surgical Infection Study Group); NPS (National Prevalence Survey); PHLS (Public Health Laboratory Service).

Введение различных способов контроля хирургических инфекций, позволяет добиться их снижения. Так, в Англии за 5 лет наблюдений ИОХВ при ортопедических операциях снизились на 64 - 69%, во Франции за 8 лет наблюдений совокупно при различных операциях – на 30% [31], в Германии – за 4 года наблюдения – на 25% [32], в Нидерландах за 5 лет – на 57% [33], в Швейцарии за 13 лет наблюдений – на 3 - 22% [34], в США за 5 лет – на 35% [35].

При анализе результатов наблюдения и контроля различными методами установлено, что золотым стандартом является проспективное прямое наблюдение, хотя этот метод занимает много времени, является трудоемким и дорогостоящим [36]. Так, при использовании CDC-рекомендации как косвенного метода наблюдения чувствительность составляет 84-89%, специфичность – 99,8%. При этом проводят анализ данных записей в историях болезни и результатов микробиологических исследований, учитывают случаи повторной госпитализации и/или повторной операции, а также другую информацию (оперативные отчеты, заказ противомикробных препаратов и пр.) [36].

Значительная часть ИОХВ (13 - 71%) обнаруживается после выписки больных – от [37]. Сокращение срока стационарного лечения в последние десятилетия способствовало переходу «стационарной» инфекции в «амбулаторную». Кроме того, имплантатассоциированные инфекции могут не проявляться до года после оперативных вмешательств. Поэтому многими

авторами рекомендуется наблюдение за больными после выписки из стационара, хотя стандартной методики наблюдения не существует [38]. Это касается различных подходов к сбору данных и классификации осложнений. Некоторыми авторами предлагается сократить сроки наблюдения до 90 дней, а не в течение года. Это направлено на упрощение наблюдения после выписки и сокращение числа случаев задержки обратной связи, хотя данное мнение не является общепринятым [39]. Некоторые авторы утверждают, что частота ИОХВ в стационарах является более показательным индикатором, принимая во внимание различные сроки пребывания больных в стационаре, а также различные методы наблюдения после выписки [40].

Предлагается подсчет стандартизованных коэффициентов инфекции, представляющих собой соотношение между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами осложнений [41]. При этом значение коэффициента >1 означает, что произошло больше случаев ИОХВ, чем ожидалось, а <1 указывает на противоположный результат. Самым простым способом вычисления ожидаемого количества инфекционных осложнений (ИОХВ) является умножение числа операций в каждой категории процедур (операций) на коэффициент ИОХВ и деление на 100.

Предоперационные меры профилактики ИОХВ

Предоперационное купание или принятие душа с применением антимикробного мыла (4% хлоргексидина глюконата в сочетании с моющим средством или препаратом триклозана) – важная мера для устранения бактериального загрязнения, особенно в области хирургического доступа [42, 43], хотя четких доказательств влияния данной процедуры на частоту ИОХВ нет [44, 45]. Большинство авторов рекомендуют купание с мылом в день операции или накануне, учитывая при этом возможность возникновения аллергических реакций на хлоргексидин.

В 9 исследованиях (7 РКИ и 2 обсервационных исследования) с участием 17087 пациентов [46, 47] проведено сравнение результатов предоперационного купания и принятия душа с противомикробным мылом с результатами предоперационного купания с простым мылом, которое не показало существенного снижения числа операционных осложнений (OR: 0,92; 95% Д.И.: 0,80-1,04). Кроме того, существуют исследования, результаты которых показали снижение ИОХВ при предоперационном применении салфеток, пропитан-

ных хлоргексидином, по сравнению с предоперационным купанием с антисептическим мылом или без купания.

В Кокрановском обзоре (2011) отмечается, что не обнаружено статистически значимой разницы в частоте хирургических инфекций при подготовке операционного поля с удалением или без удаления волос. Удаление волос может потребоваться для адекватной экспозиции и маркировки кожи в области операционного доступа. Кроме того, наличие волос может затруднять ушивание операционной раны и применение перевязочного материала. Оптимальным является удаление волос незадолго до или в день операции [87]. Настоятельно не рекомендуется бритье, так как увеличивается риск инфицирования за счет микроскопических травм во время бритья, что может быть сведено к минимуму при применении хирургической атрауматичной бритвы (Surgical Clipper), а также электрических ножниц с одноразовой головкой в день операции [88-91]. Предлагается также использовать крем для удаления волос.

Ведущими возбудителем ВБИ является золотистый стафилококк (*St. aureus*), что обусловлено широким распространением метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA). Стафилококковые инфекции возникают регулярно в больницах и могут иметь серьезные последствия, включая послеоперационные раневые инфекции, назокомиальную пневмонию и катетер-связанные бактериемии [48, 49]. Исследования, проведенные в США, показали, что данные инфекции составляют более 7 млн. случаев госпитализации, из них 12 000 смертельных. Продолжительность госпитализации увеличивается на 2,7 млн. дней, а дополнительные затраты в стационарах составляют 9,5 млрд. долларов [50].

Учитывая такие существенные затраты для пациентов и здравоохранения, более эффективнее и важнее являются превентивные стратегии. Традиционно контроль *S. aureus* заключается в предотвращении его распространения между пациентами [51]. Однако неоднократно было показано, что значительная доля (около 80%) у послеоперационных больных стафилококковой ВБИ происходит от микрофлоры самих пациентов [52].

Выделение *S. aureus* из слизистой полости носа в настоящее время считается четко определенным фактором риска последующего инфицирования. Назначение мази мупироцина (2 раза в день в течение 5 дней) является эффективным, безопасным и относительно дешевым средством для устранения инфекции

носа. Мупироцин эффективен и в отношении MRSA [53]. Использование 2% мази мупироцина в комбинации или без нее с мытьем антисептическим мылом (хлоргексидин глюконат) показало существенное снижение ИОХВ по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (OR: 0,46; 95% Д.И.: 0,31-0,69) [54].

Антибиотикопрофилактика

В последние годы отмечено увеличение больных с ESBL бактериями (продуцирующие β -лактамазы), которые как грамотрицательная флора, находятся в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), и достичь их деконанизации очень трудно. Наиболее часто инфекции, вызванные ESBL бактериями, встречаются в мочевыводящих путях.

Антибиотикопрофилактика (АП) относится к методам профилактики инфекционных осложнений посредством введения эффективного антимикробного средства до загрязнения во время операции [57, 58]. Преимущества АП для профилактики ИОХВ давно доказаны при хирургических операциях с имплантацией. Еще одним доказательством обоснованности АП является ее применение и при других чистых операциях (хирургия сердца, нейрохирургия), при которых инфекции будут иметь тяжелые последствия. Однако АП не влияет на проявления ИОХВ при послеоперационном инфицировании.

Рекомендуется проводить АП в течение 120 минут до хирургического разреза в зависимости от типа операции с учетом периода полураспада антибиотика. Во время хирургического разреза и на протяжении всего периода хирургического вмешательства в тканях должны присутствовать адекватные концентрации антибиотика. Показано, что при низкой концентрации антибиотиков в тканях в момент закрытия ран риск инфекции возрастает [55,56,57,60,61].

Для обеспечения адекватной концентрации в сыворотке крови и тканях во время хирургического разреза и вмешательства необходимо учитывать период полураспада антибиотиков и связывание их с белками как наиболее важные фармакокинетические параметры АП.

Для антибиотиков с коротким периодом полураспада (цефазолин, пенициллин, цефокситин) АП может проводиться менее чем за 60 минут до вмешательства.

При выборе препарата для больных с гипопротеемией (критические больные, пожилые люди) проблемы могут возникнуть с белково-связанными антибиотиками, такими как цефтриаксон, тейкопланин, эртапенем. Кроме

того, недостаточное питание, ожирение, кахексия, заболевание почек с протеинурией могут привести к неоптимальному эффекту за счет увеличения концентрации антибиотиков.

Повторное введение антибиотиков производится в том случае, если продолжительность операции превышает 2 полураспада антибиотика или при большой кровопотере [57]. Некоторые антибиотики требуют введения через 1-2 часа, например фторхинолоны и ванкомицин. Таким образом, введение этих препаратов следует начинать в течение 120 минут до хирургического разреза.

Прием до операции пероральных антибиотиков в сочетании с механической очисткой кишечника должен использоваться для уменьшения риска ИОХВ у больных перед плановыми колоректальными хирургическими вмешательствами и не рекомендуется использовать в этих ситуациях механическую очистку кишечника (МОК) в качестве самостоятельного метода подготовки [63-67]. МОК может снизить риск ИОХВ путем уменьшения внутрипросветных фекальных масс и снижения бактерий в просвете кишечника. Также считалось, что это предотвращает возможные механические препятствия в зоне анастомозов при прохождении фекальных масс, рекомендуется выполнение МОК интраоперационно для улучшения обработки кишечника. Прием пероральных антибиотиков (ПАБ) направлен на уничтожение потенциально патогенных бактерий в ЖКТ преимущественно грамотрицательных, *St. aureus*, грибов. Данная методика известна как «селективная деконтаминация ЖКТ». Этот термин заимствован из интенсивной медицины и подразумевает применение тобрамицина, амфотерицина-А, полимиксина в сочетании с внутривенным введением антибиотиков, чаще цефотаксима.

Наиболее часто используемыми средствами для МОК являются полиэтиленгли-

коль и фосфат натрия. При применении препаратов натрия фосфата для МОК редко может наблюдаться тяжелое осложнение – острая фосфатная нефропатия с развитием острой почечной недостаточности (ОПН) [68]. Отмечены отрицательные последствия при применении эритромицина, предпочтительнее использовать нерассасывающиеся препараты антибиотиков [63-71].

Проводились исследования влияния на частоту ИОХВ и смертность в колоректальной хирургии применения ПАБ совместно с МОК, а также по отдельности [63-66]. Исследования с участием 2416 пациентов показали, что МОК в сочетании с ПАБ снижает частоту ИОХВ по сравнению с результатами проведения только АП (OR: 0,56; 95% Д.И.: 0,37-0,83). При этом данные процедуры не влияют на развитие несостоятельности колоректальных анастомозов (OR: 0,64; 95% Д.И.: 0,33-1,22). В 13 РКИ, включающих 4869 пациентов, установлено что МОК не влияет на снижение частоты ИОХВ (OR:1,31; 95% Д.И.:1,00-1,72) [72-80] и развитие несостоятельности анастомозов (OR:1,03; 95% Д.И.: 0,73-1,44).

В исследованиях, в которых сравнивали эффективность МОК в сочетании с ПАБ и без сочетания, наблюдалась более низкая смертность пациентов при приеме пероральных антибиотиков [68,71]. Другие исследования показали снижение ИОХВ при АП независимо от сочетания или без сочетания с МОК [82-84]. Кроме того, отмечается, что рекомендуемые препараты (эритромицин, метронидазол, аминогликозиды) недорогие, легко доступные в странах с низким и средними доходами [85]. Имеются исследования, показавшие значительное снижение инфекционных осложнений при применении МОК в сочетании с ПАБ по сравнению с внутривенным введением антибиотиков при лапароскопических вмешательствах [86].

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timervil@yandex.ru.

Гарипов Рим Мухарямович – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-54-57.

Тимербулатов Махмуд Вилевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timerm@yandex.ru.

Саргсян Ани Мушеговна – аспирант кафедры хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-хирург отделения абдоминальной хирургии больницы скорой медицинской помощи г. Уфы. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел./факс: 8(347)255-54-57. E-mail: neon180590@mail.ru.

Гайнуллина Эльза Нажиповна – аспирант кафедры хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-54-57. E-mail: kaf-hirurg@eyandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis / B. Allegranzi [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol. 377(9761). – P. 228-41.
2. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. A systematic review of the literature [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization; 2011. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80135/1/9789241501507_eng.pdf

3. Surveillance of surgical site infections in Europe 2010–2011 [Электронный ресурс]. – Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013 URL: ([http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/SSI\(-in-europe-2010-011\).pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/SSI(-in-europe-2010-011).pdf), accessed 13 July 2016).
4. Guidelines for safe surgery; Safe Surgery Saves Lives [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization; 2009. URL: (http://www.who.int/patientsafety/safesurgery/tools_resources/9789241598552/en/, accessed 13 July 2016).
5. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals / RW Haley [et al.]. // *Am J Epidemiol.* – 1985. – Vol. 121(2). – P. 182–205.
6. Harbarth, S. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports / S Harbarth, H Sax, P. Gastmeier // *J Hosp Infect.* – 2003. – Vol. 54(4). – P. 258–66; quiz 321.
7. Diminishing surgical site infections in Australia: time trends in infection rates, pathogens and antimicrobial resistance using a comprehensive Victorian surveillance program, 2002–2013 / LJ Worth [et al.]. // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2015. – Vol. 36(4). – P. 409–416.
8. Humphreys H. Preventing surgical site infection. Where now? // *J Hosp Infect.* – 2009. – Vol. 73(4). – P. 316–22.
9. Agreement among healthcare professionals in ten European countries in diagnosing case-vignettes of surgical site infections / G Birgand [et al.]. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(7):e68618.
10. Multistate point-prevalence survey of health care–associated infections / SS EJ Magill [et al.]. // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 370 (13). – P. 1198–1208.
11. Improving risk-adjusted measures of surgical site infection for the national healthcare safety network / Y. Mu [et al.]. // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2011. – Vol. 32(10). – P. 970–986.
12. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010 / DM Sievert [et al.]. // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2013. – Vol. 34(1). – P. 1–14.
13. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs / G. de Lissovoy [et al.]. // *Am J Infect Control.* – 2009. – Vol. 37(5). – P. 387–397.
14. Scott RD. The direct medical costs of healthcare-associated infections in US hospitals and the benefits of prevention. Atlanta (GA): Division of Healthcare Quality Promotion, National Center for Preparedness, Detection, and Control of Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention; 2009 (http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/hai/Scott_CostPaper.pdf, accessed 10 August 2016).
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013 (http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=1155, accessed 10 August 2016).
16. Evaluating the clinical and economic burden of healthcare-associated infections during hospitalization for surgery in France / L Lamar-salle [et al.]. // *Epidemiol Infect.* – 2013. – Vol. 141(12). – P. 2473–82.
17. Thirteen years of surgical site infection surveillance in Swiss hospitals / W Staszewicz [et al.]. // *J Hosp Infect.* – 2014. – Vol. 88(1). – P. 40–47.
18. Clinical and economic burden of surgical site infection (SSI) and predicted financial consequences of elimination of SSI from an English hospital / PJ Jenks [et al.]. // *J Hosp Infect.* – 2014. – Vol. 86(1). – P. 24–33.
19. Length of stay and cost for surgical site infection after abdominal and cardiac surgery in Japanese hospitals: multi-center surveillance / S Kusachi [et al.]. // *Surg Infect (Larchmt).* – 2012. – Vol. 13(4). – P. 257–65.
20. Factors associated with surgical site infection in colorectal surgery: the Japan nosocomial infections surveillance / K Morikane [et al.]. // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2014. – Vol. 35(6). – P. 660–666.
21. Buggy D. Can anaesthetic management influence surgical wound healing? // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356(9227). – P. 355–357.
22. Identification of risk factors by systematic review and development of risk-adjusted models for surgical site infection / C Gibbons [et al.]. // *Health Technol Assess.* – 2011. – Vol. 15(30). – P. 1–156, iii–iv.
23. A systematic review of risk factors associated with surgical site infections among surgical patients / E Korol [et al.]. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(12):e83743.
24. Diabetes mellitus is associated with increased risk of surgical site infections: A meta-analysis of prospective cohort studies / Y Zhang [et al.]. // *Am J Infect Control.* – 2015. – Vol. 43(8). – P. 810–5.
25. The Italian national surgical site infection surveillance programme and its positive impact, 2009 to 2011 / M Marchi D [et al.]. // *Euro Surveill.* – 2014. – Vol. 19(21): pii: 20815.
26. The epidemiology and cost of surgical site infections in Korea: a systematic review / KY Lee [et al.]. // *J Korean Surg Soc.* – 2011. – Vol. 81(5). – P. 295–307.
27. Outcomes in head and neck oncologic surgery at academic medical centers in the United States / S Jalisi [et al.]. // *Laryngoscope.* – 2013. – Vol. 123(3). – P. 689–698.
28. Meyer E, Weitzel-Kage D, Sohr D, Gastmeier P. Impact of department volume on surgical site infections following arthroscopy, knee replacement or hip replacement. *BMJ Qual Saf.* 2011;20(12):1069–74.
29. Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, et al. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(2):212–24.
30. Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The quality of measurement of surgical wound infection as the basis for monitoring: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2001;49(2):99–108.
31. Astagneau P, L'Heriteau F, Daniel F, Parneix P, Venier AG, Malavaud S [et al.]. Reducing surgical site infection incidence through a network: results from the French ISO-RAISIN surveillance system. *J Hosp Infect.* 2009;72(2):127–34.
32. Brandt C, Sohr D, Behnke M, Daschner F, Ruden H, Gastmeier P. Reduction of surgical site infection rates associated with active surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(12):1347–51.
33. Geubbels EL, Nagelkerke NJ, Mintjes-De Groot AJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Grobbee DE, De Boer AS. Reduced risk of surgical site infections through surveillance in a network. *Int J Qual Health Care.* 2006;18(2):127–33.
34. Geubbels EL, Nagelkerke NJ, Mintjes-De Groot AJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Grobbee DE, De Boer AS. Reduced risk of surgical site infections through surveillance in a network. *Int J Qual Health Care.* 2006;18(2):127–33.
35. Staszewicz W, Eisenring MC, Bettschart V, Harbarth S, Troillet N. Thirteen years of surgical site infection surveillance in Swiss hospitals. *J Hosp Infect.* 2014;88(1):40–7.
36. Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control.* 2014;35(06):605–27.
37. Holtz TH, Wenzel RP. Postdischarge surveillance for nosocomial wound infection: a brief review and commentary. *Am J Infect control.* 1992;20(4):206–13.
38. Petherick ES, Dalton JE, Moore PJ, Cullum N. Methods for identifying surgical wound infection after discharge from hospital: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2006;6:170.
39. Surgical site infection (SSI) event. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. 2013 (<http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/psccmanual/9pscscscurrnt.pdf>, accessed 19 July 2016).
40. Wilson J, Ramboer I, Suetens C: HELICS-SSI working group. Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance (HELICS). Inter-country comparison of rates of surgical site infection—opportunities and limitations. *J Hosp Infect.* 2007;65(Suppl. 2):165–70.
41. Rioux C, Grandbastien B, Astagneau P. The standardized incidence ratio as a reliable tool for surgical site infection surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(8):817–24.

42. Derde LP, Dautzenberg MJ, Bonten MJ. Chlorhexidine body washing to control antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2012;38(6):931-9.
43. Koburger T, Hubner NO, Braun M, Siebert J, Kramer A. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(8):1712-9.
44. Seal LA, Paul-Cheadle D. A systems approach to preoperative surgical patient skin preparation. *Am J Infect Control.* 2004;32:57-62.
45. Anderson DJ, Podgorny K, Berrios-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L [et al.]. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(Suppl. 2):S66-88.
46. Byrne DJ, Napier A, Cuschieri A. Prevention of postoperative wound infection in clean and potentially contaminated surgery. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Surg Res Comm.* 1992;12:43-52.
47. Surgical site infection: evidence update 43 (June 2013). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg74/evidence/evidence-update-241969645>, accessed 21 July 2016).
48. Kaplowitz LG, Comstock JA, Landwehr DM, Dalton HP, Mayhall CG. Prospective study of microbial colonization of the nose and skin and infection of the vascular access site in hemodialysis patients. *J Clin Microbiol.* 1988;26(7):1257-62.
49. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(3):505-20.
50. Noskin GA, Rubin RJ, Schentag JJ, Kluytmans J, Hedblom EC, Smulders M [et al.]. The burden of *Staphylococcus aureus* infections on hospitals in the United States: an analysis of the 2000 and 2001 Nationwide Inpatient Sample Database. *Arch Int Med.* 2005;165(15):1756-61.
51. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S [et al.]. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet.* 2000;356(9238):1307-12.
52. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *New Engl J Med.* 2001;344(1):11-6.
53. Henkel T, Finlay J. Emergence of resistance during mupirocin treatment: is it a problem in clinical practice? *J Chemother.* 1999;11(5):331-7.
54. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R [et al.]. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *New Engl J Med.* 2010;362(1):9-17.
55. Goldmann DA, Hopkins CC, Karchmer AW, Abel RM, McEnany MT, Akins C [et al.]. Cephalothin prophylaxis in cardiac valve surgery. A prospective, double-blind comparison of two-day and six-day regimens. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;73(3):470-9.
56. Zelenitsky SA, Ariano RE, Harding GKM, Silverman RE. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(9):3026-30.
57. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK [et al.]. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt).* 2013;14(1):73-156.
58. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE, Jr. [et al.]. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994;15(3):182-8.
59. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med.* 1992;326(5):281-6.
60. Mackeen AD, Packard RE, Ota E, Berghella V, Baxter JK. Timing of intravenous prophylactic antibiotics for preventing postpartum infectious morbidity in women undergoing cesarean delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD009516.
61. Anderson DJ, Podgorny K, Berrios-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(Suppl. 2):S66-88.
62. Preventing surgical site infections. Key recommendations for practice. Dublin: Joint Royal College of Surgeons in Ireland/Royal Colleges of Physicians of Ireland Working Group on Prevention of Surgical Site Infection; 2012 (https://www.rcsi.ie/files/surgery/docs/20140318021114_Sample%20Audit%20Surgical%20site%20Inf.pdf, accessed 21 July 2016).
63. Espin-Basany E, Sanchez-Garcia JL, Lopez-Cano M, Lozoya-Trujillo R, Medarde-Ferrer M, Armadans-Gil L [et al.]. Prospective, randomized study on antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. Is it really necessary to use oral antibiotics? *Int J Colorectal Dis.* 2005;20(6):542-6.
64. Lewis RT. Oral versus systemic antibiotic prophylaxis in elective colon surgery: a randomized study and meta-analysis send a message from the 1990s. *Can J Surg.* 2002;45(3):173-80.
65. Oshima T, Takesue Y, Ikeuchi H, Matsuoka H, Nakajima K, Uchino M [et al.]. Preoperative oral antibiotics and intravenous antimicrobial prophylaxis reduce the incidence of surgical site infections in patients with ulcerative colitis undergoing IPAA. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(10):1149-55.
66. Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, Okada K, Kamata H, Ozaki T [et al.]. Comparison between oral antibiotics and probiotics as bowel preparation for elective colon cancer surgery to prevent infection: prospective randomized trial. *Surgery.* 2014;155(3):493-503.
67. Takesue Y, Yokoyama T, Akagi S, Ohge H, Murakami Y, Sakashita Y [et al.]. A brief course of colon preparation with oral antibiotics. *Surg Today.* 2000;30(2):112-6.
68. Taylor EW, Lindsay G. Selective decontamination of the colon before elective colorectal surgery. West of Scotland Surgical Infection Study Group. *World J Surg.* 1994;18(6):926-31; discussion 31-2.
69. Ishida H, Yokoyama M, Nakada H, Inokuma S, Hashimoto D. Impact of oral antimicrobial prophylaxis on surgical site infection and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after elective colorectal surgery. Results of a prospective randomized trial. *Surg Today.* 2001;31(11):979-83.
70. Kobayashi M, Mohri Y, Tonouchi H, Miki C, Nakai K, Kusunoki M. Randomized clinical trial comparing intravenous antimicrobial prophylaxis alone with oral and intravenous antimicrobial prophylaxis for the prevention of a surgical site infection in colorectal cancer surgery. *Surg Today.* 2007;37(5):383-8.
71. Stellato TA, Danziger LH, Gordon N, Hau T, Hull CC, Zollinger RM, Jr. [et al.]. Antibiotics in elective colon surgery. A randomized trial of oral, systemic, and oral/systemic antibiotics for prophylaxis. *Am Surg.* 1990;56(4):251-4.
72. Barrera E A, Cid B H, Bannura C G, Contreras R J, Zuniga T C, Mansilla E J. Utilidad de la preparacion mecanica anterograda en cirugia colorrectal electiva. Resultados de una serie prospectiva y aleatoria [Usefulness of antegrade mechanical bowel cleansing in colorectal surgery.]. *Rev Chil Cir.* 2012;64:373-7.
73. Bretagnol F, Panis Y, Rullier E, Rouanet P, Berdah S, Dousset B [et al.]. Rectal cancer surgery with or without bowel preparation: The French GRECCAR III multicenter singleblinded randomized trial. *Ann Surg.* 2010;252(5):863-8.
74. Bucher P, Gervaz P, Soravia C, Mermillod B, Erne M, Morel P. Randomized clinical trial of mechanical bowel preparation versus no preparation before elective left-sided colorectal surgery. *Br J Surg.* 2005;92(4):409-14.
75. Contant CM, Hop WC, van't Sant HP, Oostvogel HJ, Smeets HJ, Stassen LP [et al.]. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a multicentre randomized trial. *Lancet.* 2007;370(9605):2112-7.
76. Jung B, Pahlman L, Nystrom PO, Nilsson E. Multicentre randomized clinical trial of mechanical bowel preparation in elective colonic resection. *Br J Surg.* 2007;94(6):689-95.
77. Pena-Soria MJ, Mayol JM, Anula R, Arceo-Escobar A, Fernandez-Reprea JA. Single-blinded randomized trial of mechanical bowel preparation for colon surgery with primary intraperitoneal anastomosis. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(12):2103-8; discussion 8-9.

78. Ram E, Sherman Y, Weil R, Vishne T, Kravarusic D, Dreznik Z. Is mechanical bowel preparation mandatory for elective colon surgery? A prospective randomized study. *Arch Surg.* 2005;140(3):285-8.
79. Santos JC, Jr., Batista J, Sirimarco MT, Guimaraes AS, Levy CE. Prospective randomized trial of mechanical bowel preparation in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg.* 1994;81(11):1673-6.
80. Anderson DJ, Podgorny K, Berrós-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L [et al.]. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control.* 2014;35(06):605-27.
81. Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, Rosin D, Hershko D, Shabtai M [et al.]. Colon and rectal surgery without mechanical bowel preparation: a randomized prospective trial. *Ann Surg.* 2003;237(3):363-7.
82. Cannon JA, Altom LK, Deierhoi RJ, Morris M, Richman JS, Vick CC [et al.]. Preoperative oral antibiotics reduce surgical site infection following elective colorectal resections. *Dis.Colon Rectum.* 2012;55(11):1160-6.
83. Morris MS, Graham LA, Chu DI, Cannon JA, Hawn MT. Oral Antibiotic bowel preparation significantly reduces surgical site infection rates and readmission rates in elective colorectal surgery. *Ann Surg.* 2015;261(6):1034-40.
84. Scarborough JE, Mantyh CR, Sun Z, Migaly J. Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation reduces incisional surgical site infection and anastomotic leak rates after elective colorectal resection: an analysis of colectomy-targeted ACS NSQIP. *Ann Surg.* 2015;262(2):331-7.
85. Anthony T, Murray BW, Sum-Ping JT, Lenkovsky F, Vomik VD, Parker BJ [et al.]. Evaluating an evidence-based bundle for preventing surgical site infection: a randomized trial. *Arch Surg.* 2011;146(3):263-9.
86. Hata H, Yamaguchi T, Hasegawa S, Nomura A, Hida K, Nishitai R [et al.]. Oral and parenteral versus parenteral antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic colorectal surgery (JMTO PREV 07-01): a phase 3, multicenter, open-label, randomized trial. *Ann Surg.* 2016;263:1085-91.
87. Alexander JW, Fischer JE, Boyajian M, Palmquist J, Morris MJ. The influence of hair-removal methods on wound infections. *Arch Surg.* 1983;118(3):347-52.
88. Mangioni C, Bianchi L, Bolis PF, Lomeo AM, Mazzeo F, Ventriglia L [et al.]. Multicenter trial of prophylaxis with clindamycin plus aztreonam or cefotaxime in gynecologic surgery. *Clin Infect Dis.* 1991;13(Suppl.7):S621-5.
89. Hemsell DL, Bernstein SG, Bawdon RE, Hemsell PG, Heard MC, Nobles BJ. Preventing major operative site infection after radical abdominal hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 1989; 35(1):55-60.
90. Fries S, Willems FT, Loriaux SM, Meewis JM. Prophylaxis in gynaecological surgery: a prospective randomized comparison between single dose prophylaxis with amoxycillin/clavulanate and the combination of cefuroxime and metronidazole. *J Antimicrob Chemother.* 1989;24 (Suppl. B):213-6.
91. Neri V, Fersini A, Ambrosi A, Tartaglia N, Valentino TP. Umbilical port-site complications in laparoscopic cholecystectomy: role of topical antibiotic therapy. *JLS.* 2008;12(2):126-32.

УДК 616-06:616.8-009

© Э.Р. Хасанова, К.З. Бахтиярова, 2017

Э.Р. Хасанова, К.З. Бахтиярова
ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ РАССТРОЙСТВА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Трансплантация внутренних органов является методом выбора в лечении многих острых и хронических заболеваний в их конечной стадии, а также в некоторых случаях первичных злокачественных новообразований. С увеличением количества выполняемых операций стали накапливаться сведения о множестве различных осложнений данных вмешательств, в том числе и неврологических.

Пациенты, перенесшие трансплантацию внутренних органов, вынуждены находиться на иммуносупрессивной терапии. Она включает в себя назначение глюкокортикоидов (преднизолон или метилпреднизолон), ингибиторов кальциневрина (циклоsporин А или такролимус), ингибиторов инозинмонофосфатдегидрогеназы (мофетил микофенолат или микофеноловая кислота). Степень тяжести неврологических расстройств может варьировать от умеренных (головная боль, головокружение, парестезии, дизестезии, тремор, нарушение сна, светобоязнь) до крайне тяжелых проявлений (спутанность сознания, судороги, корковая слепота, энцефалопатия и кома). Как правило, эти симптомы возникают вскоре после трансплантации. Вероятнее всего, нейротоксичное действие препаратов развивается на фоне интенсивной терапии иммунодепрессантами и оказывает значительное влияние на выживаемость и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: нейропатия, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии, центральный pontинный миелолиз, абсцесс головного мозга, вирусный менингоэнцефалит, трансплантация, такролимус.

E.R. Khasanova, K.Z. Bakhtiyarova
POSTTRANSPLANTATION DISORDERS OF THE NERVOUS SYSTEM

Organs transplantation is a method of choice in the treatment of many acute and chronic diseases in their final stage, as well as in some cases of primary malignant neoplasms. With the increase in the number of operations performed, data on a variety of complications of these interventions, including neurological ones, began to accumulate.

Patients, who underwent transplantation of internal organs, are forced to be on immunosuppressive therapy. It includes the appointment of glucocorticoids (prednisolone or methylprednisolone), inhibitors of calcineurin (cyclosporine A or tacrolimus), inhibitors of inosine monophosphate dehydrogenase (mycophenolate mofetil or mycophenolic acid). The severity of neurological disorders can range from mild (headache, dizziness, paresthesia, dysesthesia, tremor, sleep disturbance, photophobia) to extremely severe manifestations (mental confusion, seizures, cortical blindness, encephalopathy and coma). Typically, these symptoms occur soon after transplantation. Most likely, the neurotoxic effect of drugs develops against the background of intensive therapy with immunosuppressants and has a significant impact on the survival and life quality of patients.

Key words: neuropathy, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, central pontine myelinolysis, brain abscess, viral meningoencephalitis, transplantation, tacrolimus.

Такролимус (FK 506) относится к группе природных макролидов и является одним из самых сильнодействующих иммуносупрессивных препаратов, использующихся для предотвращения реакции «трансплантат против хозяина» после пересадки органов и тканей. Это продукт метаболизма актиномицет вида *Streptomyces tsukubaensis* [1]. Такролимус по иммуносупрессивным эффектам сходен с циклоспорином. Иммуносупрессивный эффект такролимуса и циклоспорина опосредован ингибированием кальциневрина. Это приводит к кальцийзависимому ингибированию Т-клеточных сигнальных путей трансдукции и предотвращению транскрипции дискретной группы лимфокинных генов. Препараты подавляют формирование цитотоксических лимфоцитов, которые в основном отвечают за отторжение трансплантата, снижают активацию Т-клеток и зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток, а также подавляют формирование лимфокинов, таких как интерлейкины-2 и 3 и гамма-интерферон и экспрессию рецептора интерлейкина-2 [2].

Циклоспорин и такролимус метаболизируются в печени с участием цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), который играет важную роль в лекарственном взаимодействии. В результате образуется 8 метаболитов, один из которых обладает существенной иммуносупрессивной активностью. Одновременный прием веществ, ингибирующих или индуцирующих CYP3A4, может повлиять на метаболизм циклоспорина и такролимуса и, соответственно, снижать или повышать их концентрацию в плазме крови. Противогрибковые препараты, относящиеся к группе азолов, являются ингибиторами CYP3A4 и вызывают повышение концентрации циклоспорина и такролимуса в крови. Сообщалось, что итраконазол провоцирует развитие нейротоксичных эффектов при применении циклоспорина [2, 3]. Одновременный прием нейро- и нефротоксических лекарственных средств (аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, ко-тримоксазол, НПВП, ганцикловир, ацикловир) повышает риск развития нейро- и нефротоксичности. Кроме того концентрацию такролимуса в плазме крови повышают (может потребоваться коррекция их дозы): кетоназол, флуконазол, итраконазол, клотримазол, вориконазол, нифедипин, нитроглицерин, эритромицин, кларитромицин, джозамицин, ингибиторы ВИЧ-протеаз, даназол, этинилэстрадиол, омепразол, БМКК (в т.ч. дилтиазем), нефазодон, грейпфрутовый сок [2]. Нефазодон также метаболизируется с участием

CYP3A4 и повышает концентрацию такролимуса в плазме крови. В литературе описан случай развития энцефалопатии у пациента после трансплантации почки [4].

Такролимус и циклоспорин снижают экспрессию гликопротеина-P, который представляет собой АТФ-зависимый насос, локализованный на внешней мембране эндотелиоцитов гематоэнцефалического барьера, вызывая его дисфункцию. Результатом такого воздействия является повреждение гематоэнцефалического барьера, что сопровождается вазогенным отеком головного мозга. Длительное воздействие этих препаратов приводит к апоптозу клеток эндотелия капилляров [5,6].

Такролимусиндуцированные расстройства нервной системы

Частота возникновения нейротоксичных эффектов на фоне приема такролимуса колеблется от 25 до 31% [7,8]. У пациентов, получающих такролимус, в качестве побочных эффектов, неврологические расстройства различной степени выраженности от легкой до крайне тяжелой. Легкие неврологические расстройства, включая головную боль, парестезии, дизестезии, тремор, нарушение сна, светобоязнь были зарегистрированы у 40 – 60% пациентов. Неврологические осложнения тяжелой степени, такие как спутанность сознания, судороги, корковая слепота, энцефалопатия и кома, встречаются у 5- 8% пациентов, получавших препарат [1]. Примерно у 20 % пациентов наблюдаются следующие неврологические нарушения: тремор (наиболее частый симптом), бессонница, головная боль, вертиго, полинейропатия, светобоязнь, эмоциональная лабильность. Как правило, эти симптомы возникают вскоре после трансплантации. В проспективном исследовании, включившем 294 пациента, у 16 (5,4%) были выявлены неврологические нарушения, большая часть которых возникала в течение первых 30 дней после трансплантации, и во многих случаях ассоциировались с высокой концентрацией такролимуса в плазме крови [7].

Периферическая нейропатия является довольно редким, но серьезным побочным эффектом при использовании такролимуса. У 3 из 1000 пациентов развивается тяжелая мультифокальная демиелинизирующая сенсомоторная полинейропатия через 2-10 недель после начала терапии такролимусом [9]. Сообщалось о двух пациентах после ортотопической трансплантации печени, у которых развилась двигательная аксонопатия с вялым тетрапарезом и гипорефлексией. В одном случае симптомы разрешились через 5 дней

после уменьшения дозы препарата, в другом – при полной отмене такролимуса [10]. В ретроспективном исследовании среди 50 пациентов после ортотопической трансплантации печени были выявлены два случая инвалидизирующей периферической нейропатии. У одного пациента сенсомоторная нейропатия была диагностирована до трансплантации, клинические признаки которой усугубились после пересадки органа. У другого пациента была выявлена впервые возникшая сенсомоторная нейропатия тяжелой степени тяжести в раннем послеоперационном периоде. Уровень такролимуса был в пределах нормы у обоих пациентов, но неврологические проявления заболевания уменьшились или полностью разрешились после отмены препарата [11].

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ) – это клинкорadiологический синдром, который ассоциируется с тяжелыми неврологическими проявлениями (головная боль, изменения психического статуса, корковая слепота, рвота, очаговый неврологический дефицит, судорожные приступы) и преходящими изменениями по данным нейровизуализации в связи с отеком головного мозга. Данный синдром может развиваться на фоне различных состояний, таких как артериальная гипертензия, эклампсия, почечная недостаточность, а также при назначении иммуносупрессивной терапии [12].

W.P. Dillon и H. Rowley используют термин синдром обратимого заднего отека мозга (СОЗОМ), поскольку он более точно отражает локализацию патологического очага [13]. В некоторых случаях СОЗОМ возникает как проявление токсической реакции в ответ на терапию циклоспорином, такролимусом и цисплатином. Такролимус-индуцированная нейротоксичность возникала у пациентов после трансплантации различных внутренних органов [1,14-16].

При МРТ-исследовании выявляются двусторонние изменения, часто несколько асимметричное распределение признаков вазогенного отека преимущественно в белом веществе задних отделов полушарий головного мозга с акцентуацией в теменно-затылочных областях. Эти изменения обратимы после коррекции основных причин [17]. Диффузионно-взвешенная МРТ помогает в распознавании вазогенного отека [18-21]. Очаги поражения при СОЗОМ характеризуются гиперинтенсивным сигналом в T2- и FLAIR-режимах, что связано с внеклеточным отеком головного мозга. Существует склонность к поражению подкорковых дугообраз-

ных волокон в белом веществе затылочных и теменных долей [1,13,15-17,22-24].

СОЗОМ на фоне терапии такролимусом и циклоспорином сопровождается нормальным системным артериальным давлением, что не вызывает срыва процессов церебральной ауторегуляции. Такролимус-индуцированная нейротоксичность может быть причиной отека белого вещества головного мозга у данной категории пациентов. Препарат может вызывать повреждение гематоэнцефалического барьера или нарушать цереброваскулярную ауторегуляцию [1,22]. Эта нейротоксичность может быть вторичной по отношению к местной вазоконстрикции, опосредуемой эндотелином и нейропептидами [15,17,22].

Дифференциальный диагноз при такой клинической картине проводится с экстрапонтитным миелолинолизом, демиелинизирующими заболеваниями и воспалительными процессами в ЦНС. Интенсивность измененного МР-сигнала при оппортунистической инфекции (например, прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия) или новообразовании (например, лимфома) и выявление очагов ишемии или инфаркта могут служить дифференциально-диагностическими признаками. Изображения, полученные в режиме DWI и на ADC-картах при проведении магнитно-резонансной томографии, могут помочь дифференцировать СОЗЛ от ишемического инсульта, так как дают возможность отличить внеклеточный отек от цитотоксического [24].

Центральный понтинный миелолиз (ЦПМ) – редкое и тяжелое неврологическое осложнение, характеризующееся острой центральной демиелинизацией нейронов моста [26]. ЦПМ был впервые диагностирован в 1959 году у пациентов с алкогольным анамнезом и нарушением алиментарного статуса [27]. Первое описание ЦПМ после трансплантации печени датировано 1978 годом [28]. Частота ЦПМ, ассоциированного с трансплантацией печени, составляет от 1,2 до 10%. Это осложнение имеет драматически высокую частоту летальности. В общей популяции пациентов она составляет порядка 50% в первые две недели и около 90% в течение полугода. У выживших пациентов зачастую наблюдается выраженный неврологический дефицит [29, 30]. ЦПМ при трансплантации печени, является следствием воздействия нескольких факторов. Основными среди них являются: 1) тяжелая гипонатриемия, особенно в случае ее быстрой коррекции [31]; 2) нейротоксичность циклоспорина А и такролимуса также может

вызывать или обострять ЦПМ [32]; 3) тяжелые нарушения функции печени до трансплантации ассоциированы с высокой вероятностью развития ЦПМ, особенно у пациентов с печеночной энцефалопатией и гиперхолестеринемией; 4) кровотечения, инфекции, сосудистые осложнения и дисфункция графта после трансплантации печени могут приводить к возникновению ЦПМ. В патогенезе ЦПМ также могут участвовать и иммунные факторы, такие как формирование антител к миелиновой оболочке [33].

ЦПМ – клинический синдром, характеризующийся тетраплегией и псевдобульбарным параличом, также часто ассоциирован с нарушениями сознания [34]. Прогрессирующая летаргия, тетрапарез, дизартрия, офтальмоплегия, дисфагия, атаксия и нарушения рефлексов развиваются на 2–7-е сутки после чрезмерной коррекции гипонатриемии [35]. Впоследствии развивается типичная псевдокома, известная как locked-in syndrome (квадриплегия, анартрия, возможность следить глазами, но невозможность выполнять команды, билатеральный симптом Бабинского) [33].

Диагностическим методом выбора является магнитно-резонансная томография, которая играет фундаментальную роль в определении количества очагов и протяженности повреждения, визуализируя в острый период симметричные участки демиелинизации с пониженной интенсивностью в T1W и повышенной интенсивностью в T2W. В подострой фазе визуализируются микрокровоизлияния вследствие эндотелиального повреждения. Демиелинизация становится заметной при МРТ через несколько дней или недель после манифестации симптомов [29].

Основной мерой в профилактике ЦПМ у пациентов, подвергающихся трансплантации печени, является предотвращение быстрой коррекции гипонатриемии [36]. Медленная коррекция гипонатриемии должна быть критической опцией в интенсивной терапии данной категории пациентов перед операцией. Темп восстановления концентрации сывороточного натрия не должен превышать 15 ммоль/л за 24 часа или 18 ммоль/л за 48 часов. Необходимо по возможности избегать чрезмерного подъема концентрации натрия в сыворотке крови во время операции [37]. Поскольку большинство применяемых интраоперационно-инфузионных сред и компонентов крови имеют супранормальные концентрации натрия, наиболее эффективной мерой профилактики ЦПМ во время операции является использование методов, направленных на

снижение величины кровопотери и, следовательно, необходимость в трансфузии [38].

Во избежание нейротоксичности показан тщательный мониторинг концентрации препаратов для иммуносупрессии [32]. Необходимо проведение МРТ всем пациентам, у которых развивается неврологическая или психиатрическая симптоматика после трансплантации печени [39].

Посттрансплантационные нейроинфекции

К развитию абсцесса головного мозга предрасполагают незрелость или угнетение иммунитета (например, при сахарном диабете, злокачественных опухолях, лейкозах, лимфомах, СПИДе, иммуносупрессивной терапии). Непосредственно с иммунодефицитными состояниями связано примерно 6 % случаев абсцесса мозга. Возбудителем обычно является большое количество микроорганизмов, редко вызывающих инфекцию у человека. При дефекте Т-лимфоцитов и фагоцитов (например при лимфомах у больных, которым проводилась пересадка органа или кортикостероидная терапия) возбудителем часто являются *Nocardia asteroides*, *Listeria monocytogenes*, грибы (*Cryptococcus species*, *Aspergillus species*, *Candida*), а также *Toxoplasma*, которая чаще вызывает не истинные абсцессы, а фокальные гранулемы [40].

Абсцесс мозга является редким инфекционным осложнением у реципиентов почечного трансплантата. R. Selby и др. [41] описали различные группы пациентов с абсцессами головного мозга в отношении сроков, восприимчивости и предрасположенности. Авторы обнаружили, что в то время, как грибы (*Aspergillus species*, *Candida*, *Mucorales species*) способствовали в большинстве случаев раннему развитию абсцессов головного мозга (в среднем 24 дня), абсцессы, которые развивались позднее, в среднем в течение 264 дней после трансплантации, были вызваны такими микроорганизмами, как *Nocardia asteroides* и *Toxoplasma gondii* [42]. Инфекции, вызванные *Scedosporium apiospermum*, составляют около 3% всех грибковых инфекций у пациентов после трансплантации и в 70% случаев приводят к летальному исходу [43]. *Scedosporium apiospermum* обычно вызывает кожную инфекцию, однако иногда может вызывать генерализованный инфекционный процесс [44–46], изолированное поражение головного мозга развивается крайне редко. Обзор статей из баз Pubmed и EMBASE выявил около восьми случаев сцедоспориоза мозга после трансплантации почки [41,45,47–52].

Вирусный менингоэнцефалит является редким, угрожающим жизни пациентов осложнением после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Реактивация вируса ветряной оспы является частым осложнением после аллогенной ГСК, но это не всегда приводит к развитию менингоэнцефалита. J. Suzuki и др. описали пациента, у которого развился менингоэнцефалит, ассоциированный с вирусом Varicella Zoster, через два года после трансплантации ГСК по поводу острого миелобластного лейкоза [53].

Менингоэнцефалит, ассоциированный с вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2), подтвержденный выделением вируса из образцов спинно-мозговой жидкости и биоптатов головного мозга, описан у 44-летнего мужчины после трансплантации почки. Спустя две недели после трансплантации у пациента развилась генитальная инфекция, вызванная ВПГ-2, за которой через десять дней последовало развитие менингоэнцефалита [54].

В ретроспективном исследовании, проведенном на 1148 пациентах в течение 100 дней после трансплантации аллогенных ГСК, рассматривались клинические характеристики менингоэнцефалита, ассоциированного с вирусом герпеса 6-го типа. Из 1148 пациентов после трансплантации за период с января 1999 г. по декабрь 2003 г., у 11 (0,96%) пациентов был диагностирован вирусный менингоэнцефалит. У 9 пациентов развитию неврологических симптомов предшествовали появление

кожной сыпи и пиретическая температура тела. На МР-томограммах головного мозга в Т2-режиме у 5 пациентов зарегистрирован гиперинтенсивный сигнал от гипоталамуса [55].

Заключение

У пациентов, находящихся на иммуносупрессивной терапии после трансплантации внутренних органов, в частности такролимусом, существует множество факторов риска, способствующих развитию неврологических нарушений. К этим факторам риска можно отнести печеночную и почечную недостаточность, подавление клеточного иммунитета, артериальную гипертензию, высокую концентрацию препарата в крови, назначение лекарственных средств, влияющих на метаболизм иммунодепрессантов.

Такролимус – это потенциально нейротоксичный препарат. В случае необходимости его замена на другой иммунодепрессант может предотвратить дальнейшее развитие неврологических нарушений, не повышая риска отторжения трансплантата. Циклоспорин и такролимус являются ингибиторами кальциневрина, обладая одним и тем же механизмом иммуносупрессивного действия. Тем не менее переход на циклоспорин сокращает количество такролимусиндуцированных побочных эффектов со стороны нервной системы. Таким образом, если снижение дозы препарата не приводит к регрессу неврологической симптоматики, то следует заменить такролимус на циклоспорин.

Сведения об авторах статьи:

Хасанова Элона Рустэмовна – аспирант кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: preys1@yandex.ru.

Бахтиярова Клара Закиевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, руководитель республиканского центра «Рассеянный склероз ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова». Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)248-23-01. E-mail: bsmu-neuro@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Neuroimaging findings in patients on immunosuppressive therapy: experience with tacrolimus toxicity / B. Appignani [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. – 1996. – Vol. 166. – P. 683–688.
2. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2 т.- М.: Медицинский совет, 2009. – Т.2, ч.1. – 568 с.; ч.2. – 560 с.
3. Neurotoxicity in the setting of pediatric atopic dermatitis treated with modified cyclosporine and itraconazole / S. Bayers [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2013. – Vol. 69. – P. e177–8.
4. Interaction between tacrolimus and nefazodone in a stable renal transplant recipient / A. Olyaei [et al.] // Pharmacotherapy. – 1998. – Vol. 18. – P. 1356–1359.
5. Wijdicks, E.F. Neurotoxicity of immunosuppressive drug / E.F. Wijdicks // Liver Transpl. – 2001. – Vol. 7. – P. 937–942.
6. Ташенова, А. Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств / А. Ташенова // Биомедицина. – 2010. – № 4. – С. 24–32.
7. Neurologic complications of FK 506 / B. Eidelman [et al.] // Transplant. Proc. – 1991. – Vol. 23. – P. 3175–3178.
8. FK506-induced neurotoxicity in liver transplantation / E. Wijdicks [et al.] // Ann. Neurol. – 1994. – Vol. 35. – P. 498–501.
9. Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK506 / J. Wilson [et al.] // Muscle Nerve. – 1994. – Vol. 17. – P. 528–532.
10. Peripheral neurotoxicity with tacrolimus / R. Ayres [et al.] // Lancet – 1994. – Vol. 343. – P. 862–3.
11. Successful conversion to rapamycin for calcineurin inhibitor-related neurotoxicity following liver transplantation / B. Forgacs [et al.] // Transplant. Proc. – 2005. – Vol. 37. – P. 1912–14.
12. Пизова, Н. Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии при системной красной волчанке / Н. Пизова // Неврологический журнал. – 2014. – №19 (6). – С. 44–49.
13. Dillon, W.P. The reversible posterior cerebral edema syndrome [comment] / W.P. Dillon, H. Rowley // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 1998. – Vol. 19. – P. 591.
14. Expressive dysphasia possibly related to FK506 in two liver transplant recipients / J. Reyes [et al.] // Transplantation – 1990. – Vol. 50. – P. 1043–1045.

15. Cortical blindness and white matter lesions in a patient receiving FK506 after liver transplantation / L. Shutter [et al.] // *Neurology* – 1993. – Vol. 43. – P. 2417-2418.
16. MR imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity / C. Truwit [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 1991. – Vol. 12. – P. 651-659.
17. A reversible leukoencephalopathy syndrome / J. Hinchey [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 494-500.
18. Albayram, S. MR imaging findings of cortical blindness following cerebral angiography: is this entity related to posterior reversible leukoencephalopathy? / S. Albayram, H. Ozer // *Am. J. Neuroradiol.* – 2005. – Vol. 26. – P. 193.
19. Diffuse metabolic abnormalities in reversible posterior leukoencephalopathy syndrome / F. Eichler [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2002. – Vol. 23. – P. 833-7.
20. Diffusion-weighted MR imaging of posterior reversible leukoencephalopathy syndrome: a pictorial essay / T. Kinoshita [et al.] // *Clin. Imag.* – 2003. – Vol. 27. – P. 307-15.
21. Atypical manifestations of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: findings on diffusion imaging and ADC mapping / K. Ahn [et al.] // *Neuroradiology.* – 2004. – Vol. 46. – P. 978-83.
22. Immunosuppression-induced leukoencephalopathy from tacrolimus / S. Small [et al.] // *Ann. Neurol.* – 1996. – Vol. 40. – P. 575-580.
23. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome / Y. Ito [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 1998. – Vol. 19. – P. 415-417.
24. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI / H. Ay [et al.] // *Neurology.* – 1998. – Vol. 15. – P. 1369-1376.
25. Transient neurotoxicity associated with FK506: MR findings / N. Tomura [et al.] // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1998. – Vol. 22. – P. 505-507.
26. Neurologic complications in adult living donor liver transplant recipients / B. Kim [et al.] // *Clin. Transplant.* – 2007. – Vol. 21, № 4. – P. 544-547.
27. Adams, R. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients / R. Adams, M. Victor, E. Mancall // *AMA Arch. Neurol. Psychiatry.* – 1959. – Vol. 81. – P. 154-172.
28. Acute neurological complications after liver transplantation with particular reference to intraoperative cerebral air embolus / T. Starzl [et al.] // *Ann. Surg.* – 1978. – Vol. 187, № 3. – P. 236-240.
29. Brown, W.D. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis / W. D. Brown // *Curr. Opin.Neurol.* – 2000. – Vol. 13. – P. 691-697.
30. Newell, K.L. Central pontine myelinolysis at autopsy; a twelve year retrospective analysis / K.L. Newell, B.K. Kleinschmidt-DeMasters // *J. Neurol. Sci.* – 1996. – Vol. 142. – P. 1394-1399.
31. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a rare and fatal complication after liver transplantation / P. Cascales Campos [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2011. – Vol. 43, № 6. – P. 2237-2238.
32. Central pontine myelinolysis (CPM) associated with tacrolimus (FK506) after liver transplantation / K. Fukazawa [et al.] // *Ann. Transplant.* – 2011. – Vol. 16, № 3. – P. 139-142.
33. Neurological complications of liver cirrhosis and liver transplant / G. Ardizzone [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2006. – Vol. 38, № 3. – P. 789-792.
34. Price, B.H. Behavioral manifestations of central pontine myelinolysis / B.H. Price, M.M. Mesulam // *Arch. Neurol.* – 1987. – Vol. 44. – P. 671-673.
35. Soupart, A. Therapeutic relowering of the serum sodium in a patient after excessive correction of hyponatremia / A. Soupart, M. Ngassa, G. Decaux // *Clin. Nephrol.* – 1999. – Vol. 51. – P. 383-386.
36. Harris, C.P. Symptomatic hyponatraemia: can myelinolysis be prevented by treatment? / C.P. Harris, J.J. Townsend, J.R. Baringer // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 56. – P. 626-632.
37. Mittal, R. Management of hyponatraemia / R. Mittal, H. Sheftel, Y Demssie // *Br. J. Hosp. Med. (Lond).* – 2011. – Vol. 72, № 2. – P. 22-25.
38. Possible causes of central pontine myelinolysis after liver transplantation / J. Yu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10, № 17. – P. 2540-2543.
39. Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome / J. Graff-Radford [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2011. – Vol. 86, № 11. – P. 1063-1067.
40. Мельничук, П.В. Инфекционные и паразитарные заболевания нервной системы. Абсцесс мозга // *Болезни нервной системы/ под ред. Н.Н. Яхно / П.В. Мельничук, Д.Р. Штульман. – М.: МЕДИЦИНА, 2007. – Т. 1. – 340 с.*
41. Brain abscess in solid organ transplant recipients receiving cyclosporine-based immunosuppression / R. Selby [et al.] // *Arch. Surg.* – 1997. – Vol. 132. – P. 304-310.
42. Baddley, J.W. Fungal brain abscess in transplant recipients: epidemiologic, microbiologic, and clinical features / J. Baddley, D. Salzmann, P. Pappas // *Clin. Transplant.* – 2002. – Vol. 16. – P. 419-424.
43. Pseudallescheria boydii (Anamorph Scedosporium apiospermum) infection in organ transplant recipients in a tertiary medical center and review of the literature / B. Castiglioni [et al.] // *Medicine* – 2002. – Vol. 81. – P. 333-348.
44. Disseminated scedosporium apiospermum infection in renal transplant recipient: long-term successful treatment with voriconazole: a case report / P. Rogasi [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2007. – Vol. 39. – P. 2033-2035.
45. Disseminated pseudallescheria boydii (scedosporium apiospermum) infection in a renal transplant patient / E. Campagnaro [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 4. – P. 207-211.
46. Walker, D.H. Disseminated petriellidiosis (allescheriasis) / D. Walker, T. Adamec, M. Krigman // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1978. – Vol. 102. – P. 158-160.
47. Bilateral pseudallescheria boydii endophthalmitis in an immunocompromised patient / J. Caya [et al.] // *Wis. Med. J.* – 1988. – Vol. 87. – P. 11-14.
48. Nesky, M.A. Pseudallescheria boydii brain abscess successfully treated with voriconazole and surgical drainage: case report and literature review of central nervous system pseudallescheriasis / M. Nesky, E. McDougal, J. Peacock // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31. – P. 673-677.
49. Lavarde, V. Brain abscess due to pseudallescheria boydii in a renal transplant patient / V. Lavarde, F. Traore, D. Farge // *Bull. Soc. Fr. Mycol. Medical.* – 1989. – Vol. 18. – P. 149-152.
50. Infection due to scedosporium apiospermum in renal transplant recipients: a report of two cases and literature review of central nervous system and cutaneous infections by pseudallescheria boydii / M. Montejo [et al.] // *Sc. Mycoses.* – 2002. – Vol. 45. – P. 418-427.
51. Pseudallescheria boydii brain abscess in a renal transplant recipient: first case report in southeast Asia / B. Satirapoj [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2008. – Vol. 40. – P. 2425-2427.
52. Treatment of a brain abscess caused by scedosporium apiospermum and phaeoacremonium parasiticum in a renal transplant recipient / N. Larbcharoenub [et al.] // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* – 2013. – Vol. 44. – P. 484-489.
53. Varicella zoster virus meningoencephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / J. Suzuki [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 7-12. doi: 10.1111/j.1399-3062.2012.00720.x.
54. Herpesvirus hominis type 2 meningoencephalitis following renal transplantation / CC. Jr. Linnemann [et al.] // *Am. J. Med.* – 1976. – Vol. 61, № 5. – P. 703-708.
55. Human herpesvirus 6 meningoencephalitis in allogeneic hematopoietic stem celltransplant recipients / K. Fujimaki [et al.] // *Int. J. Hematol.* – 2006. – Vol. 84, № 5. – P. 432-437.

ЮБИЛЕИ

ДИНА НАУМОВНА ЛАЗАРЕВА
(К 95-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

*«... Обладать только умом и талантом мало.
Надо иметь еще энергию, реальный интерес,
чистоту мысли и чувство долга»
Даниил Хармс*

11 сентября этого года исполнилось 95 лет со дня рождения лауреата Государственной премии Российской Федерации, заслуженного деятеля науки Российской Федерации и Республики Башкортостан, Почетного академика Академии наук Республики Башкортостан, доктора медицинских наук, профессора Дины Наумовны Лазаревой.

Ее имя стоит в одном ряду с такими известными в стране фармакологами, как И.В. Маркова, И.В. Заиконникова, А.С. Саратиков, П.П. Денисенко, Я.И. Хаджай и др. Непререкаемый авторитет для всех фармакологов академик Михаил Давыдович Машковский сказал: «Дина Наумовна – это труженица, выдающийся ученый и замечательный человек редких по нынешним временам душевных качеств – доброты и соучастия в решениях жизненных проблем».

Дина Наумовна – ученица основателя кафедры фармакологии в Башкирском медицинском институте, талантливого ученого и педагога Исаея Абрамовича Лермана. Окончив с отличием Башкирский медицинский институт в 1943 году, она становится одной из первых трех аспиранток вуза. В 1946 году Дина Наумовна защитила кандидатскую диссертацию, в 1961 – докторскую. Она является главой школы башкирских фармакологов, подготовила 12 докторов и 45 кандидатов медицинских наук. Ученики Дины Наумовны успешно работают во многих городах России и за рубежом. Она – пример классического универсального фармаколога, успешно работавшего во многих областях фармакологии. Прежде всего, это фармакологические исследования флоры Башкортостана. Под ее руководством были изучены фармакологические свойства растений семейства норичниковых (коровяк, льнянка), марьяника, копытня европейского, горьцвета сибирского и т.д., издано пять монографий о лекарственной флоре республики.

Основатель отечественной токсикологии, крупнейший фармаколог, Н.В. Лазарев благословил Д.Н. Лазареву на изучение фармакологических свойств пиримидинов и их производных. Д.Н. Лазарева посвятила более 40 лет работы становлению иммунофармакологии. Под ее руководством были развернуты масштабные исследования по иммунофармакологии пиримидиновых производных, в результате которых родился оригинальный иммуностимулятор оксиметилурацил (иммуре), разрешенный МЗ РФ к применению в медицине. Она в соавторстве со своими учениками написала 4 монографии по лекарственной регуляции иммунитета.

В 1972 году Д.Н. Лазарева совместно с академиком Г.А. Толстиком создали лабораторию новых лекарственных средств, коллектив которой продолжает работать и в настоящее время. В лаборатории исследовались различные виды фармакологической активности новых химических соединений, синтезированных в ИОХ УНЦ РАН. Итогом явилось создание противовоспалительных средств, таких как: доксилан, бисульфамин, метилан, комплексное соединение аспирина с глицерризиновой кислотой; медицинских клеев – сульфакрилата и силакрилата, а также аналогов синтетических простагландинов – эстуфалана и клатрапростина. Последние были внедрены в ветеринарную практику. За эту работу Дина Наумовна совместно с учеными УНЦ РАН получила Государственную премию РФ, а ее результаты были обобщены в монографии «Простагландины и их аналоги в репродукции животных и человека». Монография Д.Н. Лазаревой «Действие лекарственных веществ при патологических состояниях» дважды переиздавалась. Д.Н. Лазарева является также соавтором монографии «Клиническая фармакология в онкологии». Это первый в России труд подобного рода.

Перу Дины Наумовны принадлежит свыше 360 работ, она автор и соавтор 132 изобретений, 25 монографий. Дине Наумовне присуще органичное сочетание крупного теоретика и великодушного экспериментатора. Она – сплав таланта и работоспособности. Дина Наумовна 56

лет преподавала фармакологию, из них 36 лет заведовала кафедрой. Всей своей жизнью она подтверждает высказывание Луи де Бройля «Исследования и образование почти неотделимы друг от друга...». Студенты, слушая ее блестящие лекции, восхищались ее эрудицией и ораторскими способностями. Она – учитель, масштаб личности которого огромен. Она была великолепным методистом, воспитавшим не одно поколение преподавателей. Будучи заведующей кафедрой, Дина Наумовна одновременно в течение 7 лет была проректором по научной работе БГМУ.

Научную и учебную деятельность Д.Н. Лазарева всегда сочетала с огромной общественной работой. Многие годы она являлась председателем совета научных медицинских обществ при МЗ РБ, была членом трех проблемных комиссий, членом Научного совета по сераорганическим соединениям ГКНТ, членом трех диссертационных советов. До 85 лет была председателем общества фармакологов Республики Башкортостан, членом правления Российского научного общества фармакологов, членом редакционного совета журнала «Экспериментальная и клиническая фармакология». За выдающийся вклад в развитие фармакологической науки она награждена медалью Н.П. Кравкова, орденом Дружбы народов, юбилейной медалью «За доблестный труд», дважды Почетной грамотой Верховного совета БАССР.

Дина Наумовна – человек высочайшей нравственности и культуры, широчайшего кругозора и энциклопедических знаний. Она любит и чувствует музыку, сама играет на фортепиано, знает и поет массу романсов, большой любитель и ценитель театрального искусства. Этому немало способствовало воспитание, которое она получила в семье. Ее отец был чрезвычайно образованным плановиком-экономистом, занимавшимся восстановлением металлургических заводов в Уральском регионе, в том числе в городе Белорецке. Родственники со стороны отца были крупными учеными и педагогами, в том числе в области медицины, знали иностранные языки, играли на музыкальных инструментах. Талантливый человек талантлив во всем. Дина Наумовна увлекалась спортом: стрельбой и плаванием. Она великолепная хозяйка. Вместе с мужем, участником ВОВ, врачом-рентгенологом и организатором здравоохранения В.Г. Плечевым, она создала замечательную семью, их дети и внуки пошли по стопам родителей и также честно с полной самоотдачей служат медицине. Ее сын В.В. Плечев и дочь Т.В. Моругова – доктора медицинских наук, профессора, заведующие кафедрами БГМУ.

Дина Наумовна после ухода из БГМУ в восьмидесятилетнем возрасте продолжала трудиться дома, рецензировала статьи и диссертации, писала монографии. На пороге 95-летия она сохранила ясность ума и интерес к делу, которому посвятила свою жизнь.

Дорогая Дина Наумовна! Фармакологи Башкирии поздравляют Вас и желают Вам крепкого здоровья и долгих лет жизни!

САУБАН НУРЛЫГАЯНОВИЧ ХУНАФИН (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Сauban Нурлыгаянович Хунафин родился 7 июля 1937 года в селе Ново-Каръявды Чекмагушевского района Башкирской АССР. В 1951 году поступил в Башкирский государственный медицинский институт, который окончил в 1960 году, и в течение 7 лет работал хирургом в Шаранском и Иглинском районах Башкирской АССР. В 1967 году поступил в аспирантуру при кафедре госпитальной хирургии БГМИ. В 1970 году успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему "Моторно-эвакуаторная функция желудочно-кишечного тракта у больных спаечной болезнью брюшины". С 1970 по 1985 гг. являлся ассистентом кафедры госпитальной хирургии, а в 1985-1988 гг. – доцентом той же кафедры. В 1986 году им защищена докторская диссертация на тему "Спаечная болезнь брюшины (диагностика, профилактика, реабилитация)", а в 1989 году С.Н.

Хунафину присвоено звание профессора кафедры госпитальной хирургии. В том же году после крупной техногенной катастрофы вблизи ст. Улу-Теляк создается кафедра скорой помощи и медицины катастроф, заведующим которой был избран С.Н. Хунафин. Одновременно профессора С.Н. Хунафина избирают деканом факультета усовершенствования врачей (ФУВ), а в 1997 году после преобразования факультета в Институт последипломного образования он становится его директором. В этой должности С.Н. Хунафин проработал до апреля 2006 года. В 2001-2003 гг. исполнял обязанности проректора по лечебной работе.

Основные научные работы профессора С.Н. Хунафина посвящены диагностике, лечению, реабилитации больных спаечной болезнью брюшины, организации оказания неотложной и специализированной помощи обожженным, больным с острыми хирургическими заболеваниями и травмами органов брюшной полости, оказанию неотложной медицинской помощи пострадавшим на этапах медицинской эвакуации при техногенных катастрофах.

В 2001 году на кафедре скорой помощи и медицины катастроф был открыт курс термической травмы, который очень скоро стал крупным научно-исследовательским центром и центром подготовки врачей по этому профилю в Республике Башкортостан. Сотрудниками кафедры под руководством С.Н. Хунафина совместно с институтом органической химии Уфимского научного центра РАН был получен грант РАН «Физико-химические основы создания полимерных материалов с управляемыми свойствами для медицинского применения на основе полимеров природного происхождения» (2008-2010 гг.). Грантами АН РБ были поддержаны исследования по оптимизации оказания неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе пострадавшим с острой черепно-мозговой травмой» (2007-2008 гг.) и оценке медицинских аспектов тяжести последствий дорожно-транспортных происшествий в зонах геомагнитных аномалий (2008-2009 гг.). Совместно с Национальным научно-исследовательским институтом общественного здоровья РАМН был получен грант РФ и региона Поволжье «Анализ структуры травматических повреждений по профилю и степени тяжести у различных участников дорожного движения» (2008 г.).

В республиканском ожоговом центре МЗ РБ под руководством профессора С.Н. Хунафина разработаны и запатентованы ряд устройств и способов по лечению обожженных: оригинальная сетка-кровать для временного размещения обожженных, что позволило снизить частоту инфицирования ожоговых ран и сократить сроки лечения; для профилактики гнойно-септических осложнений ожоговой болезни в практику лечения были внедрены стафилопротейно-синегнойная адсорбированная (СПСА) вакцина и церулоплазмин.

За годы врачебной и научно-педагогической деятельности С.Н. Хунафиным опубликовано 1060 работ, получено 87 патентов РФ на изобретение и полезную модель, издано 11 монографий, справочников и руководств. Под его руководством выполнено 26 кандидатских диссертаций. Профессор С.Н. Хунафин член оргкомитетов, участник многих международных, всероссийских, республиканских конференций по организации службы скорой медицинской помощи, медицины катастроф, хирургии, комбустиологии.

Сauban Нурлыгаянович, крупный ученый, опытный хирург и педагог, который внес существенный вклад в последипломную подготовку специалистов здравоохранения, активно сочетает научную, педагогическую и общественную деятельность. Он отличник здравоохранения

СССР (1967 г.), хирург высшей категории, заслуженный врач Республики Башкортостан (1992 г.) и Российской Федерации (2002 г.), заслуженный изобретатель СССР, заслуженный работник высшей школы РФ, академик РАЕ и МТА, основатель школы комбустиологов РБ (2010 г.), член правления Башкирского регионального отделения Всероссийской общественной организации «Российское общество врачей скорой медицинской помощи», член Правления проблемной комиссии ассоциации хирургов РБ, член правления проблемной комиссии Всероссийской общественной организации по термической травме «Мир без ожогов» Минздрава России, член редакционного совета журнала «Скорая медицинская помощь» (г. Санкт-Петербург), председатель Правления Башкирского отделения Всероссийской ассоциации комбустиологов. Ему вручена премия «Золотой скальпель» (2004 г., 2015 г.), утвержденная ассоциацией хирургов РБ, награжден золотым значком Всероссийской общественной организации комбустиологов «Мир без ожогов», дипломами БГМУ «За верность профессии» (2009 г.), почетной грамотой Республики Башкортостан «Лучший заведующий кафедрой по инновационной деятельности» (2006, 2007, 2009 гг.), лауреат Государственной премии РБ в области науки и техники (2013 г.), Почетный заведующий кафедрой БГМУ, «Человек года» (2013 г.), эксперт Росздравнадзора по РБ (2015 г.).

В настоящее время профессор С.Н. Хунафин является председателем Совета старейшин университета, принимает активное участие в совершенствовании обучения студентов и последипломной подготовки врачей Республики Башкортостан.

Саубан Нурлыгаянович полон энергии, направленной на выполнение новых задач по развитию служб скорой медицинской помощи, медицины катастроф, комбустиологии, неотложной хирургии, клинической трансфузиологии и свое 80-летие встречает в расцвете сил с большими планами на будущее. Поздравляем Саубана Нурлыгаяновича с юбилеем и желаем ему доброго здоровья, благополучия и долгих лет плодотворной работы.

*Ректорат, профком сотрудников БГМУ,
Правление ассоциации хирургов, врачей скорой медицинской помощи, комбустиологов РБ,
сотрудники кафедры скорой помощи и медицины катастроф с курсом термической травмы
и трансфузиологии ИДПО*

МАРС ТИМЕРБУЛАТОВИЧ ЮЛДАШЕВ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Профессия врача – уникальная профессия в человеческом обществе, ибо она непосредственно связана со здоровьем и жизнью человека. В характере врача должны быть такие общечеловеческие черты, как доброта, человеколюбие, готовность прийти на помощь в любой ситуации. А у хирурга, кроме этих качеств, обязательны такие, как ясный ум, конкретность мышления, глубокие знания, умение быстро принимать решение в плане диагностики заболевания и оказания хирургической помощи больным даже в безнадежной ситуации.

Вот такими качествами обладает заслуженный врач Российской Федерации и Республики Башкортостан, доктор медицинских наук, член-корреспондент Российской академии естественных наук, профессор Марс Тимербулатович Юлдашев. В этом году он отмечает 80-летие со дня рождения, 55-летие врачебной и 52 года научно-педагогической деятельности, а также 50 лет работы в Башкирском государственном медицинском университете.

Окончив в 1962 году лечебный факультет Башкирского государственного медицинского института, он по направлению Минздрава Российской Федерации едет на работу в Якутскую АССР. Работа «универсальным» хирургом в больнице г. Якутска в 1962-1965 гг. дала возможность М.Т. Юлдашеву освоить самые сложные операции в любой области человеческого организма, накопить громадный практический опыт.

Возвратившись в родной Башкортостан, он поступает в аспирантуру к профессору С.З. Лукманову с целью дальнейшего совершенствования своих теоретических знаний и хирургического мастерства. Завершив свою научную работу, Марс Тимербулатович защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в г. Фрунзе Киргизской ССР в день своего рождения 14 апреля 1971 года.

В 1972 году он был назначен на должность ассистента вновь организованной кафедры детской хирургии, которая базировалась в только что открывшейся Республиканской детской клинической больнице.

Работа на кафедре – это не только обучение и воспитание студентов, будущих педиатров и детских хирургов, но и лечение тяжело больных детей. В те годы среди детей младшей возрастной группы было широко распространено такое тяжелое заболевание легких, как острая гнойная деструктивная пневмония. Несмотря на комплексное лечение, возникали тяжелые гнойные осложнения со стороны легких и плевры. Смертность детей от этого тяжелого гнойно-септического заболевания была очень высокой. Сколько сил, энергии, умения, внимания вкладывали врачи РДКБ и сотрудники кафедры детской хирургии для спасения этих больных. Проблемой ранней диагностики, разработкой и проведением щадящих хирургических методов лечения острой деструктивной пневмонии у детей занялся неугомонный хирург М.Т. Юлдашев. Он привлек к этой работе молодых детских хирургов, бывших своих студентов: Р.Р. Вахитова, М.А. Ерошина, Т.А. Алсынбаева, Г.М. Коновалову, В.В. Кудинова, Р.А. Кадырова и других, которые проявили большой интерес и энтузиазм к разработке новых методов лечения таких больных. Со своими учениками Марс Тимербулатович проводил эксперименты на кроликах с целью отработки деструктивной пневмонии и лечения. Разработанные в эксперименте новые методы щадящих хирургических способов лечения были применены при лечении больных и получены отличные результаты. Эти результаты в 1987 году были продемонстрированы в павильоне «Здравоохранение» ВДНХ СССР в г. Москве. В результате широкого применения в клинике новых методов лечения было достигнуто резкое снижение смертности больных от деструктивной пневмонии. Итогом многолетней научно-исследовательской деятельности М.Т. Юлдашева явилась диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, которую он защитил 30 мая 1990 года в г. Москве на диссертационном совете Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 1986 году на базе Городской детской клинической больницы №17 г. Уфы решено было организовать кафедру детской хирургии факультета усовершенствования врачей (ФУВ), где тогда доцент М.Т. Юлдашев возглавил всю лечебную работу многопрофильной больницы по детской хирур-

гии, урологии, травматологии, ортопедии и реанимации. Кроме того, в 1994-1996 гг. он параллельно работал деканом постдипломного образования, организовал обучение врачей-интернов и клинических ординаторов, а в 2000-2003 гг. работал деканом педиатрического факультета.

В 2001-2003 гг. одновременно был Председателем итоговой аттестационной комиссии (ИТАГ) педиатрического факультета БГМУ.

С 1996 года он возглавил одну из ведущих кафедр университета – кафедру оперативной хирургии, где передавал глубокие теоретические знания и свой богатый хирургический опыт студентам лечебного и педиатрического факультетов.

Марс Тимербулатович ведет большую научно-исследовательскую работу, он автор более 300 научных публикаций, 15 патентов на изобретения, под его научным руководством защищены 3 кандидатские диссертации и подготовлена докторская диссертация.

За большие заслуги в области здравоохранения профессору М.Т. Юлдашеву в 1992 году было присвоено Почетное звание «Заслуженный врач Республики Башкортостан», в 2003 году – «Заслуженный врач Российской Федерации».

В 2010 году за большой вклад в развитие медицинской науки в Российской Федерации он награжден медалью имени академика Вернадского и за большой вклад в развитие изобретательства в медицину медалью имени академика Альфреда Нобеля.

В 2015 году он награжден орденом Екатерины Великой за служение науке и просвещению. В 2010 году ему присвоено почетное звание «Член-корреспондент Российской академии естественных наук». В 2011 г. Российской академией естественных наук М.Т. Юлдашев признан как создатель научной школы в области хирургии за цикл научных исследований «Экспериментально-клиническое обоснование новых оперативных вмешательств при травматических повреждениях внутренних органов и создание новых модификаций существующих методов операций».

Профессор М.Т. Юлдашев является лауреатом Общественной премии Всемирного Курлтая башкир за выдающийся вклад в развитие материальной и духовной культуры башкирского народа (2012 г.).

В марте 2012 года Ученый совет Башкирского государственного медицинского университета присвоил ему звание «Почетный заведующий кафедрой оперативной хирургии БГМУ».

Все успехи профессора М.Т. Юлдашева неразрывно связаны с любимой женой Флюорой Мазитовой, «Золотой Юбилей» совместной жизни они отметили в 2011 году, принимали поздравления от Президента республики.

Семья Юлдашевых воспитала дочерей Лиру, врача-педиатра, заведующую функциональной диагностики Республиканского детского неврологического центра, и Индиру, сотрудника банковской системы г. Уфы, сына Салавата, хирурга высшей категории, кандидата медицинских наук, главного хирурга горздрава г. Уфы.

Свой славный 80-летний юбилей профессор М.Т. Юлдашев встречает в кругу своих коллег, учеников, друзей и родных в расцвете сил с большими планами на будущее как профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО.

*Зав. кафедрой факультетской педиатрии
с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО
заслуженный врач РБ, РФ, профессор В.В. Викторов*

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]).**

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.

- ✓ 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 рекламы 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 можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Дата выхода 23.10.2017 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 19,3. Тираж 500 экз. Заказ № 56.

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