

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 10, №6 (60) Ноябрь-Декабрь 2015 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, 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. Т.И.Мустафин,
проф. М.А.Нартайлаков, 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); акад. РАН, проф. Ю.М.Захаров (Челябинск); проф. В.Зельман (США), чл.-кор. РАН, проф. А.П.Калинин (Москва); проф. М.Клейн (США), чл.-кор. РАН, проф. В.Л.Коваленко (Челябинск); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); чл.-кор. 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), проф. В.В.Новицкий (Томск); проф. Л.М.Рошаль (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:
450077, 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 -

к.м.н. 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: 25.12.2015
Формат 60×84 ¹/₈
Условных печатных листов – 11,86
Заказ № 13
Тираж 500 экз.
Цена 583,33 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору за соблюдением
законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране
культурного наследия – свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ № ФС77-26007 от 3 ноября 2006
Подписной индекс в каталоге «Почта России» **80133**

ISSN 1999-6209

STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER PROFESSIONAL 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 10, Number 6 (60), November-December, 2015

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

Editorial Director - D.Yu.Rybalko, Candidate of Medical Sciences

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. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; 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. Yu.M.Zakharov, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk); Prof. V.Zelman (USA); Prof. A.P.Kalinin, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); 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, corresponding member 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 (Tomsk); 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 450077
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, 2015

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Р.Т. Мурзабаева, Д.Н. Дубровская СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ, СОПРОВОЖДАВШИХСЯ ВЫДЕЛЕНИЕМ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ, У ВЗРОСЛЫХ	5	R.T. Murzabaeva, D.N. Dubrovskaya SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN ACUTE INTESTINAL INFECTION WITH OPPORTUNISTIC PATHOGENIC ENTEROBACTERIA DISCHARGE IN ADULTS
В.Н. Павлов, Ф.Н. Мухамедьянов, А.Р. Загитов, И.Р. Кабиров, Р.Р. Ишемгулов, В.З. Галимзянов, И.М. Насибуллин СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСУДИСТОГО АНАСТОМОЗА	10	V.N. Pavlov, F.N. Mukhamedyanov, A.R. Zagitov, I.R. Kabirov, R.R. Ishemgulov, V.Z. Galimzyanov, I.M. Nasibullin COMPARATIVE ANALYSIS OF ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS AFTER RENAL TRANSPLANTATION AS A FUNCTION OF THE VASCULAR ANASTOMOSIS
Р.М. Смолякова, М.Ю. Ревтович, А.И. Шмак, О.В. Краско ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ ТОПОИЗОМЕРАЗ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА	13	R.M. Smolyakova, M.Yu. Revtovich, A.I. Shmak, O.V. Krasko ASSESSMENT OF TOPOISOMERASE EXPRESSION IN PROGNOSTICATION OF GASTRIC CANCER PROGRESSION
М.В. Тимербулатов, Д.И. Мехдиев, Ш.В. Тимербулатов, Р.А. Смыр, Д.З. Фахретдинов ВЫБОР МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПУПОЧНЫХ ГРЫЖАХ	19	M.V. Timerbulatov, D.I. Mekhdiyev, Sh.V. Timerbulatov, R.A. Smyr, D.Z. Fakhretdinov CHOICE OF A METHOD OF SURGICAL TREATMENT AT UMBILICAL HERNIAS
В.М. Тимербулатов, Д.И. Мехдиев, Ш.В. Тимербулатов, И.Р. Габидуллин, Р.С. Абдуллин, Р.И. Хисамутдинова ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ПЕРФОРАТИВНЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВАХ	22	V.M. Timerbulatov, D.I. Mekhdiyev, Sh.V. Timerbulatov, I.R. Gabidullin, R.S. Abdullin, R.I. Khisamutdinova SURGICAL TACTICS FOR PERFORATED GASTRODU- ODENAL ULCER
В.М. Тимербулатов, И.М. Уразбахтин, Ш.В. Тимербулатов, Р.Б. Сагитов, Р.А. Смыр ВИЗУАЛИЗАЦИЯ И ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ	26	V.M. Timerbulatov, I.M. Urazbakhtin, Sh.V. Timerbulatov, R.B. Sagitov, R.A. Smyr VISUALIZATION AND OBJECTIFICATION OF DIAGNOSIS IN ABDOMINAL SURGERY

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Н.Б. Демина, М.Н. Анурова, Н. Алаа, В.В. Смирнов, А.И. Бардаков ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА РАСТВОРИМОСТЬ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИМБИРЯ	31	N.B. Diomina, M.N. Anurova, N. Alaa, V.V. Smirnov, A.I. Bardakov EFFECT OF EXCIPIRNTS ON THE SOLUBILITY OF DRY EXTRACT OF GINGER
Р.М. Габитов, Ф.Х. Кильдияров, В.А. Катаев, Р.Ф. Кильдияров ИССЛЕДОВАНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЗАЩИТ- НЫХ МАЗЕЙ НА ОСНОВЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИЭТИЛЕНА	33	R.M. Gabitov, F.Kh. Kildiyarov, V.A. Kataev, R.F. Kildiyarov INVESTIGATION OF RHEOLOGICAL PROPERTIES OF PROTECTIVE OINTMENTS ON THE BASIS OF LOW- MOLECULAR-WEIGHT POLYETHYLENE
Т.Р. Гизатуллин, А.В. Катаев ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА НА ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕ- НИЯ И НЕЙРОЭТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТРЕССА	37	T.R. Gizatullin, A.V. Kataev EFFECT OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES ON THE PROCESSES OF FREE RADICAL OXIDATION AND NEURO-ETHOLOGICAL INDICES IN EXPERIMENTAL PTSD MODELING
Р.М. Катаева ВЛИЯНИЕ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНУЮ МОДИФИКАЦИЮ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ	41	R.M. Kataeva THE INFLUENCE OF 11-DEOXYMISOPROSTOL ON LIPID PEROXIDATION AND OXIDATIVE MODIFICATION OF BLOOD PLASMA PROTEINS
Р.Р. Каримов, И.Р. Габдулхакова, О.В. Самоходова, А.Ф. Каюмова СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ЭРИТРОЦИТОВ, КОСТНОГО МОЗГА, СЫВОРОТКИ КРОВИ И ПЕЧЕНИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ПОЛИХЛОРИРОВАННЫМИ БИФЕНИЛАМИ	44	R.R. Karimov, I.R. Gabdulhakova, O.V. Samokhodova, A.F. Kayumova STATE OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION OF RED BLOOD CELLS, BONE MAR- ROW, SERUM AND LIVER UNDER POLYCHLORINAT- ED BIPHENYLS INTOXICATION
В.М. Попков, А.Д. Усанов, В.Г. Ребров, Д.Г. Верхов, Д.А. Усанов ВЛИЯНИЕ ПЕРЕМЕННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА РАСТВОРИМОСТЬ ОРГАНОМИНЕРАЛОВ ЧЕЛОВЕКА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ МОЧЕВИНЫ И ПОЛИЭТИ- ЛЕНГЛИКОЛЯ IN VITRO	48	V.M. Popkov, A.D. Usanov, V.G. Rebrov, D.G. Verkhov, D.A. Usanov THE EFFECT OF ALTERNATING MAGNETIC FIELD ON HUMAN KIDNEY-STONE SOLUBILITY IN WATER SOLUTIONS OF UREA AND POLYETHYLENEGLYCOL IN VITRO
С.Р. Шамсутдинова, Н.Н. Макарова, Л.А. Валеева, К.А. Пупыкина ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ТРАВЫ И КОРНЕЙ БОДЯКА ПОЛЕВОГО	51	S.R. Shamsutdinova, N.N. Makarova, L.A. Valeeva, K.A. Pupykina THE STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF WATER EXTRACTS FROM CIRSIUM ARVENSE HERBA AND RADICES
Ж.Ж. Шуланова, В.С. Тарасенко, С.А. Корнилов ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИПОЛИМЕРА ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА	53	Zh.Zh. Shulanova, V.S. Tarasenko, S.A. Kornilov USE OF HYALURONIC ACID BIOPOLYMER IN TREATMENT OF EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- | | | |
|--|-----------|--|
| <p>Ю.З. Габидуллин, Р.С. Суфияров, М.М. Туйгунов,
М.Ю. Градусова, А.Ю. Лазарева
ВЛИЯНИЕ ШТАММОВ БАКТЕРИЙ ENTEROBACTER SPP., CITROBACTER SPP., SERRATIA SPP., E.COLI, PROTEUS SPP. И ИХ СОКУЛЬТИВИРУЕМЫХ ВАРИАЦИЙ НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ МЫШЕЙ</p> | <p>58</p> | <p>Yu.Z. Gabidullin, R.S. Sufiyarov, M.M. Tuigunov,
M.Yu. Gradusova, A.Yu. Lazareva
INFLUENCE OF STRAINS OF BACTERIA ENTEROBACTER SPP., CITROBACTER SPP., SERRATIA SPP., E.COLI, PROTEUS SPP. SPECIES AND THEIR CO-CULTIVATED VARIATIONS ON PHAGOCYTE ACTIVITY OF PERITONEAL MICE MACROPHAGES</p> |
| <p>Р.А. Ибатуллин, Р.В. Магжанов, В.Ф. Туник
ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ КАБИНЕТА БОТУЛИНОТЕРАПИИ В РЕСПУБЛИКАНСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ (Г. УФА)</p> | <p>62</p> | <p>R.A. Ibatullin, R.V. Magjanov, V.F. Tunik
MANAGEMENT OF THE CENTER OF BOTULINUM TOXIN THERAPY IN REPUBLICAN CLINICAL HOSPITAL (CITY OF UFA)</p> |
| <p>Б.Ш. Минасов, Н.В. Афанасьева
ЭТАПНОЕ ОКАЗАНИЕ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ В ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫХ ПРОИСШЕСТВИЯХ (КАРТА МАРШРУТИЗАЦИИ)</p> | <p>66</p> | <p>B.Sh. Minasov, N.V. Afanasyeva
STAGES OF RENDERING AID TO VICTIMS OF ROAD ACCIDENTS (ROUTING TABLE)</p> |
| <p>Б.М. Рахимов, В.В. Колесников
РАК ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПОД МАСКОЙ ХОЛЕЦИСТИТА В ПРАКТИКЕ ОБЩЕХИРУРГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА</p> | <p>70</p> | <p>B.M. Rakhimov, V.V. Kolesnikov
GALLBLADDER CANCER SIMULATING CHOLECYSTITIS IN SURGICAL PRACTICE</p> |
| <p>Б.М. Рахимов, В.В. Колесников
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</p> | <p>73</p> | <p>B.M. Rakhimov, V.V. Kolesnikov
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TRAUMATIC INJURIES OF THE PANCREAS</p> |
| <p>В.В. Плечев, В.А. Сурков, А.Р. Фахразиев
ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АНЕВРИЗМ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА И ДУГИ АОРТЫ</p> | <p>76</p> | <p>V.V. Plechev, V.A. Surkov, A.R. Fakhraziev
SURGICAL TREATMENT OF ASCENDING AORTA AND AORTIC ARCH</p> |

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- | | | |
|--|-----------|---|
| <p>Л.Ф. Сaitова, Д.Х. Калимуллина, Э.Т. Идиятуллина, А.Б. Бакиров
ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ БЕРЕМЕННЫХ</p> | <p>80</p> | <p>L.F. Saitova, D.Kh. Kalimullina, E.T. Idiyatullina, A.B. Bakirov
INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY</p> |
| <p>И.В. Сахаутдинова, О.С. Попов, Е.Л. Симакова
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВУЛЬВЫ</p> | <p>84</p> | <p>I.V. Sakhautdinova, O.S. Popov, E.L. Simakova
MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND THERAPY OF DEGENERATIVE DISEASES OF THE VULVA</p> |
| <p>У.Р. Хамадиянов, И.А. Гумерова, А.У. Хамадиянова, А.И. Галимов, С.У. Хамадиянова, Т.Ф. Тихонова
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ ДОРОДОВОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК</p> | <p>88</p> | <p>U.R. Khamadyanov, I.A. Gumerova, A.U. Khamadyanova, A.I. Galimov, S.U. Khamadyanova, T.F. Tikhonova
PATHOGENETIC ASPECTS AND PERINATAL OUTCOMES AT PREMATURE RUPTURE OF FETAL MEMBRANES</p> |

СОБЫТИЯ

- | | |
|---|-----------|
| <p>Д.М. Азаматов, О.Г. Афанасьева, Э.И. Зиянгирова
КРУГЛЫЙ СТОЛ «ФИЛОСОФИЯ БИОМЕДИЦИНЫ И БИОЭТИКИ»</p> | <p>93</p> |
|---|-----------|

ЮБИЛЕЙ

- | | |
|---|-----------|
| <p>СЕРГЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ ЧУЙКИН
(К 65-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</p> | <p>96</p> |
|---|-----------|

СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

- | | |
|---|------------|
| <p>ПАМЯТИ СЕРГЕЯ ВЛАДИМИРОВИЧА СИБИРЯКА</p> | <p>98</p> |
| <p>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</p> | <p>100</p> |

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК [616.935:616.34-002/1-022.7:579.842.1/2]-097]
© Р.Т. Мурзабаева, Д.Н. Дубровская, 2015

Р.Т. Мурзабаева, Д.Н. Дубровская
**СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ
ИНФЕКЦИЯХ, СОПРОВОЖДАВШИХСЯ ВЫДЕЛЕНИЕМ УСЛОВНО-
ПАТОГЕННЫХ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ, У ВЗРОСЛЫХ**
*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Уфа*

Целью исследования явилось изучение клинко-патогенетического значения продукции провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов у больных с острыми кишечными инфекциями, сопровождающимися выделением условно-патогенных энтеробактерий.

Исследованы уровни провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов у 28 больных со среднетяжелой и тяжелой формами острых кишечных инфекций, сопровождающихся выделением условно-патогенных энтеробактерий. Обнаружены значительное повышение концентрации провоспалительных цитокинов в остром периоде болезни, ее снижение до уровня контрольной группы в период реконвалесценции и достоверно высокие показатели противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови на всем протяжении заболевания. Выявлены прямые корреляционные связи средней силы между уровнем провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (за исключением ИЛ-8) и основными клиническими проявлениями болезни (уровнем лихорадки и симптомами гастроэнтерита), а также между двумя группами медиаторов воспаления.

Ключевые слова: интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-4, интерлейкин-10, острые кишечные инфекции.

R.T. Murzabaeva, D.N. Dubrovskaya
**SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN ACUTE
INTESTINAL INFECTION WITH OPPORTUNISTIC PATHOGENIC
ENTEROBACTERIA DISCHARGE IN ADULTS**

The aim of the study was to evaluate the clinical and pathogenetic significance of pro-inflammatory (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines in patients with acute intestinal infections, accompanied by the release of opportunistic-pathogenic enterobacteria.

The levels of pro-inflammatory (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines in 28 patients with medium heavy and severe forms of acute intestinal infections caused by opportunistic pathogenic enterobacteria were studied. There was a significant increase in the levels of pro-inflammatory cytokines in the acute phase of the disease and reduction of the concentration to the level of the control group during the period of reconvalescence. The study also revealed significantly high levels of anti-inflammatory cytokines in the blood plasma throughout the disease. A direct correlation of the average power was established between the levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines (except IL-8) and the major clinical manifestations of the disease (fever level or symptoms of gastroenteritis), and between two groups of inflammatory mediators.

Key words: interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor- α , interleukin-4, interleukin-10, acute intestinal infection.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) на протяжении многих лет остаются наиболее распространенными заболеваниями во всем мире. Среди ОКИ бактериальной природы наиболее актуальны инфекции, вызванные условно-патогенными энтеробактериями (УПЭ) [3], обладающими целым комплексом факторов патогенности и способными инициировать воспалительный ответ [6]. Ранее было показано, что условно-патогенные энтеробактерии у детей могут обуславливать иммунные воспалительные реакции, напряженность которых сопоставима с таковой при дизентерии и даже сальмонеллезе [3,6,7]. Интенсивность и характер указанных процессов в настоящее время наиболее полно могут оцениваться по соотношению и количеству цитокинов как на местном, так и на системном уровне [2,5]. Было показано, что содержание цитокинов в

стуле у больных ОКИ во многом определяется патогенностью возбудителя и коррелирует с клиническими проявлениями болезни [8,11]. Однако имеющиеся в литературе данные о цитокиновом статусе у пациентов с ОКИ, ассоциированными с УПЭ, многие из которых входят в состав нормальной микрофлоры человека, достаточно противоречивы.

Цель работы – провести клинко-патогенетические параллели между уровнем провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в системном кровотоке у больных с острыми кишечными инфекциями, при которых обнаруживались условно-патогенные представители Enterobacteriaceae.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 28 больных с ОКИ, сопровождавшимися ла-

бораторным обнаружением УПЭ: 16 (57,1%) мужчин и 12 (42,9%) женщин в возрасте от 18 до 35 лет, госпитализированных в инфекционную клиническую больницу №4 г. Уфы. Средний возраст пациентов мужского и женского пола составил $30,1 \pm 5,61$ и $31,5 \pm 5,61$ года соответственно ($p=0,545$). Все пациенты поступили в стационар на 1-2-й день от начала заболевания. Диагноз установлен на основании клинико-эпидемиологических, бактериологических, серологических данных, и во всех случаях лабораторно подтверждался культуральным методом.

Цитокиновый профиль при исследовании сыворотки крови в динамике количественно оценивали твердофазным иммуноферментным методом (ИФА). Первая проба крови взята в первые 72 часа от начала заболевания, вторая – через 3-4 дня и третья – на 8-9-е сутки болезни. В контрольной группе, которую составили 9 человек и которые по возрасту и полу были сопоставимы с группой исследуемых больных, сыворотка исследовалась однократно. Взятие крови проводили натощак в 7-8 часов утра. Образцы крови центрифугировали в течение 15 минут. Полученную сыворотку до исследования хранили при -20°C .

Для определения уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов использовали стандартные тест-системы «ProCep» (ООО Протеиновый контур, Россия). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием современных программных пакетов математико-статистического анализа «Statistica 7.0». При проведении анализа определялись: среднее значение признака (M), стандартное отклонение признака (S), стандартная ошибка среднего (m), медиана (M_e), верхний (Q_1), и нижний квартили (Q_3). Для оценки различий количественных признаков при распределении, отличном от нормального, применяли критерий Манна-Уитни (U), Вилкоксона (W), при множественных сравнениях с соответствующими поправками; при оценке различий качественных признаков использовали непараметрический критерий Фишера (F). Для оценки взаимосвязей между признаками определяли коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r_s), канонической корреляции (r^*). Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Лабораторно в результате проведенных культуральных исследований образцов кала пациентов группы наблюдения безусловные

патогены не обнаруживались, но во всех случаях были выделены УПЭ: *Klebsiella spp.* (18 чел.), *Escherichia coli* O₁₄₄ (4 чел.), *Proteus spp.* (6 чел.).

Среднетяжелую форму заболевания диагностировали в 21 (75,0%) случае и тяжелую в 7 (25,0%) случаях. Среди клинических вариантов ОКИ наиболее часто регистрировался гастроэнтерит (89,3%), реже – гастрит (10,7%). При ранее проведенном нами сравнительном анализе частоты и продолжительности клинических симптомов ОКИ, ассоциированных с *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и *E.coli*, при одинаковой степени тяжести болезни (легкой, средней и тяжелой) статистически значимых различий не выявлено. Полученные нами результаты подтвердили общность симптоматики ОКИ, ассоциированных с УПЭ, что, возможно, обусловлено сходством патогенетических механизмов. Это послужило основанием для объединения изначально 3-х групп больных с ОКИ, сопровождавшихся высеvom *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и *E.coli*, в одну группу без учета видовой принадлежности выделенных УПЭ.

Нами проводился статистический анализ частоты и продолжительности клинических проявлений ОКИ, вызванных УПЭ, в объединенной группе (без учета вида возбудителя) в зависимости от степени тяжести заболевания (табл.1).

При сравнительном анализе основных клинических проявлений ОКИ, связанных с УПЭ, в зависимости от степени тяжести заболевания были выявлены существенные различия (табл.1).

При тяжелом течении заболевания по сравнению со среднетяжелым регистрировалось статистически значимое увеличение продолжительности основных клинических симптомов: высокой лихорадки до $2,67 \pm 0,32$ дня, $p < 0,01$; болей в животе до $3,1 \pm 0,32$ дня, $p < 0,05$; жидкого стула до $3,42 \pm 0,35$ дня, $p < 0,01$; рвоты до $2,18 \pm 0,32$ дня, $p < 0,05$. Сроки лечения были более продолжительными при тяжелом течении болезни – $14,1 \pm 0,26$ дня, чем при среднетяжелом – $9,9 \pm 0,64$ ($p < 0,001$).

В дальнейшем нами определялось содержание исследуемых цитокинов в крови у всех больных со среднетяжелой и тяжелой формами ОКИ в динамике болезни в сравнении с контрольной группой (табл. 2).

Изучение концентрации провоспалительных цитокинов в крови в динамике, за исключением ИЛ-8, у исследуемых пациентов ОКИ показало статистически значимое повышение их уровня в остром периоде и в пе-

риод угасания клинических симптомов заболевания. К началу периода реконвалесценции концентрация провоспалительных цитокинов

в плазме крови больных снижалась до сопоставимых значений контрольной группы ($p>0,05$).

Таблица 1

Основные клинические проявления кишечных инфекций различной степени тяжести, сопровождавшихся выделением условно-патогенной микрофлоры, у исследуемых пациентов

Основные клинические симптомы	Частота и продолжительность симптомов		Р- статистически значимые различия
	Средней тяжести n=21 п /%	Тяжелая n=7	
Температура >38°C	11 / 52,4	4 / 57,1	$P_{2-3} > 0,05$
Ниже 38°C	10 / 47,6	3 / 42,9	$P_{1-2} > 0,5$
Длительность лихорадки, день	1,62±0,17	2,67±0,32	$P_{1-3} < 0,05$
Локализация поражения ЖКТ, п /%			
Гастроэнтерит	19 / 90,5	7 / 100	-
Гастритический вариант	2 / 9,5	0	-
Интоксикация, п /%			
Слабость	21 / 100	7 / 100	$P_{1-2} > 0,5$
Отсутствие аппетита	21 / 100	7 / 100	$P_{1-2} > 0,5$
Головная боль	9 / 42,9	5 / 71,4	$P_{1-2} > 0,05$
Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, п /%			
Боли в животе	16 / 76,2	6 / 85,7	$P_{1-2} > 0,5$
Длительность боли	2,29±0,21	3,1±0,32	$P_{1-2} < 0,05$
Рвота, п /%			
Рвота, всего	14 / 66,7	7 / 100	
до 5 раз в сутки	13 / 92,9	2 / 28,6	$P_{1-2} < 0,05$
более 5 раз в сутки	1 / 7,1	5 / 71,4	$P_{1-2} < 0,05$
длительность, день	1,27±0,15	2,18±0,32	$P_{1-2} < 0,05$
Жидкий стул, п /%			
Диарея, всего	19 / 90,5%	7 / 100%	
до 5 раз в сутки	14 / 73,7	2 / 28,6	$P_{1-2} < 0,05$
более 5-10 раз в сутки	5 / 23,8	5 / 71,4	$P_{1-2} < 0,05$
продолжительность, день	2,04±0,17	3,42±0,35	$P_{1-2} < 0,01$
Характер изменений стула, п /%			
Водянистый	4 / 19,05	3 / 42,9	-
Жидкий	14 / 66,7	7 / 100	-
Кашицеобразный	15 / 71,4	6 / 85,7	-
Примесь слизи, зелени	1 / 4,8	2 / 28,6	-
Симптомы обезвоживания, п /%			
Сухость во рту	16 / 76,2	7 / 100	
Длительность, день	1,75±0,17	3,22±0,32	$P_{1-2} < 0,005$
Жажда	14 / 66,7	7 / 100	
Длительность, день	1,41±0,13	2,72±0,27	$P_{1-2} < 0,05$

Таблица 2

Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных острыми кишечными инфекциями, сопровождавшимися выделением условно-патогенных энтеробактерий, в динамике болезни

Цитокины	Уровень цитокинов в сыворотке крови в динамике болезни (Me, Q ₁ -Q ₃)(пг/мл)			
	I (n=28)	II (n=28)	III (n=28)	Контрольная группа(n=9)
Интерлейкин-1β	6,60* (4,10-14,76)	4,43* (3,10-10,04)	3,17 (2,93-4,19)	0,15 (0,14-0,19)
Интерлейкин-6	10,43* (9,32-12,95)	1,95 (0,90-6,36)	0,16 (0,04-0,47)	0,09 (0,08-0,09)
Интерлейкин-8	15,25 (9,32-18,65)	92,26* (33,21-111,26)	12,15 (9,05-19,10)	0,17 (0,17-0,18)
ФНО-α	34,53* (29,96-47,01)	22,74* (13,05-30,39)	6,85 (4,91-12,76)	0,39 (0,29-0,42)
Интерлейкин-4	6,53* (5,82-7,49)	5,80* (4,91-6,58)	4,97* (3,18-6,00)	0,44 (0,43-0,50)
Интерлейкин-10	349,48* (283,08-420,91)	285* (226,76-336,91)	257,80* (146,09-330,19)	3,33 (3,06-3,90)

* Достоверность различий по критерию Крускала-Уоллиса и ранговому критерию множественного сравнения Манна-Уитни с поправкой Бонферрони в сравнении с контролем при $p<0,05$.

I – период разгара болезни, II – период угасания клинических проявлений заболевания, III – период выздоровления.

Содержание ИЛ-8 в крови пациентов имело иную динамику. В период разгара болезни значения данного цитокина были сопоставимы с показателями группы контроля ($p>0,05$), статистически значимое повышение его уровня наступило в период угасания клинических проявлений, а снижение до значе-

ний контроля наступило к моменту выписки из стационара ($p>0,05$).

У исследуемых больных выявлены достоверно высокие показатели противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 в плазме крови на всем протяжении заболевания с некоторой тенденцией к снижению в период

выздоровления, однако сохранялись значительно выше значений группы контроля (табл.2). Полученные данные, по-видимому, свидетельствуют о незавершенности воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте в период реконвалесценции, поскольку ИЛ-10 является главным цитокином Th1-

субпопуляции лимфоцитов, который отвечает за регенерацию тканей [1,2,6].

Результаты изучения цитокинового статуса у исследуемых пациентов в динамике болезни в зависимости от степени тяжести (без учета вида выделенного возбудителя) представлены в табл. 3.

Таблица 3

Цитокины	Уровень цитокинов в сыворотке крови в динамике болезни (Ме, Q1– Q3)(пг/мл)					
	Тяжелая степень			Среднетяжелая степень		
	I (n=7)	II (n=7)	III (n=7)	I (n=21)	II (n=21)	III (n=21)
ИЛ-4	7,48 (6,08-7,93)	6,98' (4,87-7,76)	5,98'' (4,36-6,83)	6,34* (5,53-7,08)	5,32*' (4,94-9,21)	4,83*'' (2,57-5,79)
ФНО-α	31,57 (28,95-47,75)	19,80' (10,11-28,32)	6,39'' (4,18-13,02)	40,23 (30,46-47,01)	26,18' (15,48-32,47)	7,22'' (5,03-12,72)
ИЛ-1	4,32 (4,02-20,12)	3,87' (3,07-11,14)	3,42'' (3,06-4,25)	7,40 (4,11-12,40)	4,98' (3,13-10,0)	3,07'' (2,61-4,13)
ИЛ-6	10,24 (2,62-19,89)	2,07' (0,42-17,35)	0,31'' (0,13-0,70)	10,62 (9,66-11,89)	1,91' (0,97-6,15)	0,12*'' (0,02-0,24)
ИЛ-10	299,53 (271,98-420,00)	261,58' (142,25-275,00)	252,3'' (112,25-274,00)	359,48 (294,58-420,91)	289,85' (261,28-349,92)	274,77'' (199,20-352,30)
ИЛ-8	18,30 (10,39-42,57)	44,16' (13,09-194,72)	9,81'' (8,52-12,01)	11,97 (9,12-18,18)	94,16' (33,42-111,01)	15,71'' (9,83-18,12)

Достоверность различий при $p < 0,05$.

* Межгрупповые различия в одинаковые периоды наблюдения по критерию Манна-Уитни.

' Достоверность внутригрупповых различий в сравнении с периодом разгара болезни по результатам дисперсионного анализа Фридмана с последующим сравнением по критерию Вилкоксона.

'' Достоверность внутригрупповых различий в сравнении с периодом угасания клинических проявлений болезни по результатам дисперсионного анализа Фридмана с последующим сравнением по критерию Вилкоксона.

I – период разгара болезни, II – период угасания клинических симптомов заболевания, III – период выздоровления.

Из табл. 3 следует, что статистически значимо высокие значения ИЛ-4 в сыворотке крови выявляются на всем протяжении болезни, а ИЛ-6 – только в период реконвалесценции тяжелой формы ОКИ по сравнению со среднетяжелой ($p < 0,05$). Также прослеживается значительное снижение продукции цитокинов в динамике болезни по сравнению с начальным периодом как при тяжелом, так и при среднетяжелом течении болезни по отдельности, за исключением показателей ИЛ-8, которые достигли своего пикового уровня в период угасания симптомов и постепенно снижались к стадии выздоровления, оставаясь значительно выше при среднетяжелой форме инфекции по сравнению с тяжелой ($p < 0,05$).

Высокие значения ИЛ-8 в крови рекомендуются использовать в качестве дополнительного прогностического критерия степени тяжести заболевания [10]. Поэтому выявленная динамика концентрации ИЛ-8 в крови с пиком в период угасания симптомов ОКИ, по-видимому, свидетельствует о сохранении воспалительного процесса слизистой оболочки кишечника, несмотря на уменьшение симптомов интоксикации и улучшение общего состояния пациентов.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о развитии системной воспалительной реакции при острых кишечных инфекциях, ассоциированных с УПЭ. Сходные тенденции выявлены в цитокиновом

статусе детей с нейротоксикозом при шигеллезе, у них значительно повышается уровень ФНО-α в крови [7]. Также высокие концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α в сыворотке крови обнаружены при остром течении сальмонеллеза [8].

При сравнительном статистическом анализе определены прямые корреляционные связи средней силы между уровнем провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: между ИЛ-1β и ИЛ-6 ($r = 0,50$), между ИЛ-6 и ФНО-α ($r = 0,34$), между ИЛ-8 и ИЛ-1β ($r = 0,68$), между ИЛ-8 и ИЛ-10 ($r = 0,41$), между ИЛ-4 и ФНО-α ($r = 0,27$), что, по-видимому, указывает на наличие тесных взаимосвязей в функционировании исследуемых компонентов цитокиновой системы.

Для определения возможной роли медиаторов воспаления в формировании клинической картины заболевания нами проведен корреляционный анализ между выраженностью основных клинических симптомов и уровнем цитокинов в сыворотке крови исследуемых больных. Уровни содержания ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 в сыворотке крови в острый период (r_1) и в стадии угасания клинических проявлений ОКИ (r_2) коррелировали с такими основными симптомами заболевания, как боли в животе ($r_1 = 0,31$ и $r_2 = 0,35$ соответственно), жидкий стул (r_1 и $r_2 = 0,30$ и $0,32$), рвота ($r_1 = 0,31$ и $r_2 = 0,33$), что, по-видимому,

может свидетельствовать о наличии патогенетической связи между повышением продукции провоспалительных цитокинов и развитием симптомов гастроэнтерита у пациентов с ОКИ. Полученные результаты согласуются с данными литературы. Так, при ротавирусной инфекции выявлена взаимосвязь между концентрацией в сыворотке крови ФНО- α и с синдромом диареи и лихорадки [9].

Определялась прямая средней силы корреляционная взаимосвязь между показателями противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-4 и ИЛ-10) в остром периоде и в стадии угасания клинических проявлений ОКИ, ассоциированных с УПЭ, с уровнем лихорадки ($r_1 = 0,55$ и $r_2 = 0,40$ соответственно) и продолжительностью диареи ($r_1 = 0,50$ и $r_2 = 0,40$).

Высокие показатели медиаторов воспаления в острый период болезни, а также выявленные прямые корреляционные взаимосвязи между их значениями и выраженностью лихорадки, симптомов гастроэнтерита, по-видимому, свидетельствуют о развитии системной воспалительной реакции, во многом определяющей особенности клинических проявлений и степень тяжести ОКИ, сопровождавшихся высевом УПЭ [1,2].

Также выявлены корреляционные связи средней силы между показателями крови и уровнем провоспалительных цитокинов. Значения ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, включая и ИЛ-8, в сыворотке крови больных ОКИ, вызванных УПЭ, в период разгара (r_1) и обратного развития клинических проявлений (r_2) болезни коррелировали с количеством эритроцитов крови ($r_1 = 0,39$ и $r_2 = 0,35$) и СОЭ ($r_1 = 0,33$ и $r_2 = 0,38$ соответственно), что, по-видимому, указывает на развитие сгущения крови и иммунновоспалительной реакции у больных с ОКИ [1,2]. Между уровнями ИЛ-6 и тромбоцитов в эти же периоды болезни определена прямая средней силы корреляционная взаимосвязь ($r_1 = 0,33$ и $r_2 = 0,38$).

Острые кишечные инфекции, вызванные УПЭ, имеют кратковременное, иногда бурное течение, что, по-видимому, связано со слабой инвазивностью УПЭ. Они размножаются на поверхности эпителия тонкой и толстой ки-

шок, повреждая лишь апикальную часть эпителиоцитов с развитием умеренного воспаления, и быстро элиминируют из кишечника, что сопровождается нормализацией уровня провоспалительных цитокинов и купированием интоксикации и диареи через 5-7-10 дней от начала заболевания. Вместе с тем динамика содержания противовоспалительных цитокинов свидетельствует о незавершенности воспалительного процесса у пациентов в период ранней реконвалесценции [2,4,6,11].

Выявленные взаимосвязи между различными цитокинами указывают на сложную структуру системы цитокинов, особенности их продукции и действия в комбинации – цитокины оказывают друг на друга как стимулирующий, так и ингибирующий эффект.

Выводы

1. У больных острыми кишечными инфекциями, сопровождающимися выделением условно-патогенных энтеробактерий, в острый период болезни в сыворотке крови значительно повышается концентрация провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, за исключением ИЛ-8. В стадии реконвалесценции концентрация провоспалительных цитокинов снижается до значений контрольной группы, а концентрация противовоспалительных цитокинов остается достоверно высокой.

2. В периоды разгара и обратного развития клинических проявлений заболевания выявляются прямые корреляционные связи между уровнем ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10, за исключением ИЛ-8, выраженностью лихорадки, продолжительностью симптомов гастроэнтерита у исследуемых пациентов острыми кишечными инфекциями, сопровождавшимися выделением УПЭ.

3. Значения ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, включая и ИЛ-8, в остром периоде и в периоде спада клинических проявлений прямо коррелируют с количеством эритроцитов и СОЭ. Между значениями ИЛ-6 и тромбоцитами в эти же периоды болезни выявляется прямая средней силы взаимосвязь.

4. Между концентрацией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов определяются прямые корреляционные связи средней силы.

Сведения об авторах статьи:

Мурзабаева Расима Тимерьяровна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)250-18-83, доп. 2-94. E-mail: rmurzabaeva@yandex.ru.
Дубровская Дина Наилевна – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: dina_8383@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмистер, Г.-Р., Пецутто, А. Наглядная иммунология. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 320 с.
2. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 3(2). – С.20-36.

3. Динамика содержания провоспалительных цитокинов в крови больных острой дизентерией с учетом системной энзимотерапии / Е.Г. Рожкова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 11, №1. – С. 114-117.
4. 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.
5. Кетлинский, С.А. Роль Т-хелперов 1 и 2 типов в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 77-80.
6. Факторы патогенности оппортунистических энтеробактерий и их роль в развитии диареи / А.Р. Мавзютов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – №1. – С. 89-96.
7. Профиль провоспалительного ответа при сальмонеллезе зависит от серотипа возбудителя / Ж.А. Кцюян [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т.12, №1. – С.131-136.
8. Cytokine secretion in acute shigellosis is correlated to disease activity and directed more to stool than to plasma / R. Ragib, B. Wretling, J. Andersson, A.A. Lindberg // J. Infect. Dis. – 1995. – Vol.171. – P.376-384.
9. Cytokine as mediators for or effectors against rotavirus disease in children / B. Jiang [et al.] // Clin. Diagn. Lab. Immun. – 2003. – №10. – P. 995-1001.
10. Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis / S. Mera [et al.] // APMIS. – 2011, Vol. 119(2). – P. 155-163.
11. Rectal nitric oxide gas and stool cytokines levels during the course of infectious gastroenteritis / A. Enocksson [et al.] // Clin. Diagn. Lab. Immun. – 2004. – №11. – P.250-254.

УДК 616.61-089.848-06-008.64:616.69-008.1-07

© Коллектив авторов, 2015

В.Н. Павлов, Ф.Н. Мухамедьянов, А.Р. Загитов, И.Р. Кабиров,
Р.Р. Ишемгулов, В.З. Галимзянов, И.М. Насибуллин
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСУДИСТОГО АНАСТОМОЗА**
*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

По данным зарубежных и отечественных авторов у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности после трансплантации почки эректильная дисфункция (ЭД) встречается в 60% случаев. Одной из возможных причин развития ЭД после трансплантации почки исследователи считают снижение артериального притока крови к кавернозным телам полового члена. Использование метода лазерной доплеровской флоуметрии полового члена у пациентов после трансплантации почки обеспечивает возможность ценной неинвазивной оценки капиллярного кровообращения сосудов полового члена. При артериальном анастомозе с наружной подвздошной артерией у пациентов наблюдается выраженная коррекция микроциркуляторных нарушений в сосудах полового члена. Выбор артериального сосудистого анастомоза во время оперативного вмешательства у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности в последующем оказывает влияние на качество эректильной функции.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, хроническая почечная недостаточность, лазерная доплеровская флоуметрия.

V.N. Pavlov, F.N. Mukhamedyanov, A.R. Zagitov, I.R. Kabirov,
R.R. Ishemgulov, V.Z. Galimzyanov, I.M. Nasibullin
**COMPARATIVE ANALYSIS OF ERECTILE DYSFUNCTION
IN PATIENTS AFTER RENAL TRANSPLANTATION
AS A FUNCTION OF THE VASCULAR ANASTOMOSIS**

According to foreign and domestic authors, in patients with end-stage chronic renal failure after kidney transplantation, erectile dysfunction occurs in 60% of cases. The researchers consider a decrease in blood flow to the cavernous bodies of the penis as one of the possible causes of erectile dysfunction after kidney transplantation. The use of laser Doppler flowmetry of the penis in patients after kidney transplantation provides a valuable non-invasive evaluation of microcirculation in vessels of the penis. At arterial anastomosis with the external iliac artery there is a pronounced correction of microcirculatory disorders in the blood vessels of the penis. Selection of arterial vascular anastomosis during surgery in patients with end-stage chronic renal failure, subsequently affect the quality of erectile function.

Key words: erectile dysfunction, chronic renal failure, laser Doppler flowmetry.

Эректильная дисфункция (ЭД) у мужчин с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), по данным разных авторов, составляет от 40 до 70% [2,3]. В настоящее время трансплантация почки признана лучшим методом заместительной почечной терапии при ТХПН. Количество выполняемых трансплантаций почек в России ежегодно увеличивается. Ряд исследователей выявили, что эректильная функция (ЭФ) зна-

чительно улучшается после успешно проведенной трансплантации почки, особенно когда оперативное лечение проводится у лиц более молодого возраста, другие авторы отмечали минимальное влияние на ЭФ или даже ухудшение [4-11]. В то же время общая распространенность ЭД после трансплантации почки находится на высоком уровне – до 60% [10]. Одной из возможных причин развития ЭД после трансплантации почки является

снижение артериального притока крови к кавернозным телам полового члена. [12,13]. За последние 10 лет произошел существенный прогресс в области диагностики и лечения ЭД. Однако проблемы этиопатогенеза и лечения данного состояния у мужчин после трансплантации почки остаются открытыми. Все вышеизложенное явилось основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования – улучшение результатов диагностики и комплексного лечения эректильной дисфункции пациентов с терминальной стадией ХПН после трансплантации почки.

Материал и методы

Для диагностики исследования гемодинамики полового члена нами был применен метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-01» (НПФ «ЛАЗМА», Россия) [1]. Критерии пенильного кровотока определялись по результатам обследования группы контроля, состоящей из 35 здоровых добровольцев в возрасте 21-35 лет без жалоб на нарушения эректильной функции. Показатели гемодинамики и микрососудистого тонуса при физиологической норме отражены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели микроциркуляции полового члена при физиологической норме (n=35)

Показатель микроциркуляции (ПМ), перф.ед.	17,48±1,29
Среднеквадратичное отклонение (δ)	4,25±0,71
Коэффициент вариации (K _v)	28,46±4,68

Примечание. ПМ (величина среднего потока крови в интервале времени регистрации) измеряется в перфузионных единицах (перф.ед.). Повышение ПМ характеризует увеличение перфузии.

Оценка эректильной и сексуальной функций проводилась по шкале Международного индекса эректильной дисфункции (МИЭФ-5).

В период с сентября 2013 г. по февраль 2015 г. в клинике урологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России на базе отделения урологии и хирургического отделения № 5 (отделение трансплантации органов) Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова МЗ РБ нами проанализированы 119 пациентов с функционирующим трансплантатом почки. У большинства 84 (70,6%) изучаемых больных причиной развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности являлся хронический гломерулонефрит. Пациенты с другими заболеваниями: поликистоз почек, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, аномалии верхних мочевых путей, геморрагический васкулит, диабетическая нефропатия, первичный нефроангиосклероз – были исключены из исследования.

Исследование проводилось с целью диагностики и лечения ЭД у пациентов после трансплантации почки. Все участники исследования подписали информированное согласие. Критериями включения в исследование являлись: сохранная эректильная функция, наличие постоянного полового партнера, гетеросексуальные отношения, стабильная функция трансплантата, отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии обострения или декомпенсации (сахарный диабет и артериальная гипертензия II-III стадий и др.). У всех пациентов, перенесших трансплантацию почки, не было выраженных изменений в общеклинических анализах.

Данные пациенты включены в исследование на основании жалоб, анамнеза, опросников, лабораторных данных, историй болезни или амбулаторных карт, учитывались также возраст и семейное положение.

Пациенты в зависимости от артериального сосудистого анастомоза были разделены на 3 группы:

1-я группа – пациенты после аллотрансплантации почки с сосудистым анастомозом на наружную подвздошную артерию – 46 человек.

2-я группа – пациенты после аллотрансплантации почки с сосудистым анастомозом на внутреннюю подвздошную артерию – 38 человек.

3-я (контрольная) группа состояла из 35 здоровых добровольцев в возрасте 26,6±2,7 года, не имеющих в анамнезе каких-либо заболеваний и хирургических вмешательств на органах малого таза.

В каждой группе пациенты были разделены по возрастным категориям: I – 21 год – 30 лет, II – 31 год – 40 лет, III – 41 год – 50 лет. Средний возраст пациентов составил от 21 до 50 лет (34,76±10,67 года).

В лечении ЭД у пациентов после аллотрансплантации почки мы использовали специальный комплекс упражнений для мышц дна таза с целью улучшения кровоснабжения пениса – 4 курса в год. Применяли ингибиторы ФДЭ-5 (сиалис 10мг перорально 2 раза в неделю за 60 минут до полового акта), витамин Е по 1 капсуле 2 раза в день в течение месяца, зофлоркс 100 мг в течение 10 дней, пентоксифиллин 100 мг перорально по 2 таблетки 3 раза в сутки, индометациновые свечи 100 мг ректально 1 раз в сутки в течение 20 дней, отвар коры осины по 1 чайной ложке 3 раза в день.

Статистическая обработка результатов проводилась параметрическими и непарамет-

рическими методами с применением современных программных пакетов математико-статистического анализа. Оценка достоверности различий в группах проводилась по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Основные результаты МИЭФ-5 в различных группах с нарушением эректильной функции представлены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика показателей шкалы МИЭФ-5 после трансплантации почки у пациентов в различные сроки после операции (n=84), баллы

Группы пациентов	Группы пациентов в зависимости от возраста	До лечения	Сроки наблюдения, мес.			
			3	6	9	12
1я	I	18,7±0,14*	19,1±0,17	19,8±0,15	21,3±0,22	22,4±0,23*
	II	16,5±0,23*	16,9±0,18	17,4±0,28	20,3±0,54	21,6±0,23
	III	13,5±0,25	14,9±0,15	16,2±0,19	17,1±0,21	18,5±0,32*
2я	I	16,3±0,21	17,5±0,17	18,1±0,18	20,6±0,24	21,9±0,27*
	II	13,2±0,34*	14,1±0,44	15,4±0,30	16,1±0,27	17,3±0,35
	III	11,1±0,30	11,9±0,27	13,7±0,25	14,1±0,25	15,7±0,22*

*p<0,05(достоверность отличий с показателями до лечения).

Полученные анкетные данные субъективного статуса по данным шкалы МИЭФ-5 показали, что нарушения ЭФ отмечают в раннем послеоперационном периоде пациенты обеих групп. Из табл. 2 видно, что пациенты 1-й группы в раннем послеоперационном периоде значительно лучше оценивают свою ЭФ по сравнению с больными, которым произведена аллотрансплантация почки с сосудистым анастомозом на внутреннюю подвздошную артерию. Также из таблицы видно, что частота случаев ЭД по данным шкалы

МИЭФ-5 увеличивается с возрастом в обеих исследуемых группах и более выражена у пациентов 2-й группы. По результатам анкетирования к 6-му месяцу после трансплантации почки у большинства опрошенных пациентов 1-й группы, отмечалось значительное увеличение баллов, у пациентов 2-й группы, несмотря на проводимую терапию, количество баллов значительно ниже нормы. К концу года были удовлетворены половой жизнью по данным шкалы МИЭФ-5 в 1-й группе – 78,8%, во 2-й группе – 51,3% пациентов.

Таблица 3

Показатели микроциркуляции полового члена после трансплантации почки (n=84)

Группы пациентов	Группы пациентов в зависимости от возраста	Кол-во пациентов	Показатель микроциркуляции				
			до лечения	после лечения, мес.			
				3	6	9	12
1я	I	13	13,1±0,18*	13,3±0,15*	14,8±0,25*	15,6±0,10*	16,4±0,11*
	II	9	11,6±0,19	12,6±0,11*	13,7±0,27*	14,4±0,19*	15,1±0,16
	III	14	10,8±0,16*	11,2±0,23*	11,9±0,17*	12,8±0,16*	14,4±0,15*
2я	I	12	11,9±0,26	12,4±0,19*	13,6±0,22*	14,8±0,14*	15,3±0,18
	II	8	10,7±0,43	12,3±0,31*	13,0±0,17*	13,1±0,13*	14,5±0,33*
	III	11	8,25±0,26*	10,3±0,51*	10,9±0,37*	11,7±0,31*	12,6±0,24*

*p<0,05(достоверность отличий с показателями до лечения).

Сравнительный анализ в 1-й и 2-й группах показал, что ПМ в раннем послеоперационном периоде в обеих группах достоверно не отличались и были снижены на 32% от нормальных значений. В динамике начиная с 6 месяца после операции, отмечалось повышение ПМ. Наибольшее увеличение ПМ отмечалось у молодых пациентов 1-й группы с 13,1±0,18* до 14,8±0,25* перф. ед. (P<0,05), во 2-й группе выявлен незначительный рост – с 11,9±0,26 до 13,6±0,22 перф. ед. (P<0,05) (табл.3).

В ходе проведенного лечения через год после операции у пациентов 1-й группы ПМ оказался достоверно выше, чем во 2-й группе и приблизился к значениям группы сравнения.

Выводы

Проведенный анализ выявил значительную распространенность ЭД и актуальность улучшения диагностики и комплексного ле-

чения у пациентов с ТХПН после трансплантации почки. Использование лазерной доплеровской флоуметрии полового члена после трансплантации почки свидетельствует о высокой эффективности и обеспечивает возможность ценной неинвазивной оценки капиллярного кровообращения сосудов полового члена. Результаты исследования показали, что ЭФ к концу года после операции восстанавливалась у большинства пациентов. При этом значительное улучшение ЭФ выявлено в группе пациентов, которым сосудистый анастомоз артерии трансплантата производился с наружной подвздошной артерией по типу «конец в бок», а не с внутренней подвздошной артерией по типу «конец в конец». Все вышеизложенное свидетельствует о важности васкулогенного механизма в патогенезе развития ЭД после трансплантации почки. Про-

веденная комплексная реабилитация с использованием упражнений, а также препаратов, улучшающих питание сосудов и влияющих на кавернозный кровоток и микроцирку-

ляцию полового члена, позволяет в значительной степени улучшить результаты лечения ЭД у пациентов после трансплантации почки.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-93-87. E-mail: vpavlov3@yandex.ru.

Мухамедьянов Фаил Низаметдинович – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)251-20-79. E-mail: muchamedianov@yandex.ru.

Загитов Артур Раусович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-93-87. E-mail: artur.zagotov@inbox.ru.

Кабилов Ильдар Ранфович – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-93-87. E-mail: ildarkabirov@gmail.com.

Ишемгулов Руслан Радикович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-93-87. E-mail: ruslanuro@mail.ru.

Галимзянов Виталий Захитович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-93-87. E-mail: vital_gal@mail.ru.

Насибуллин Ильдар Марсович – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)273-56-70.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неймарк, А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия при заболеваниях мочеполовой системы/ А.И. Неймарк, Ю.С. Кондратьева, Б.А. Неймарк. – М., 2011. – 104 с.
2. Navaneethan S.D. Prevalence and correlates of self-reported sexual dysfunction in CKD: a meta-analysis of observational studies/ S.D. Navaneethan, M. Vecchio, D.W. Johnson, V. Saglimbene, Graziano Get al// Am J Kidney Dis. – 2010. – Vol.56. – P.670-85.
3. Rosas S.E. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in hemodialysis patients/ S.E. Rosas, M. Joffe, E. Franklin, B.L. Strom, Kotzker Wet al// Kidney Int.2001. – Vol.59. – P. 2259-66.
4. Mehra A. Improvement of erectile dysfunction after kidney transplantation/ A. Mehra, S. Mousavi, M. Nikoobakht, T. Khanlarpour, Shekarpour Let al// J Urol. – 2006. – Vol. 4. – P. 240-4.
5. Tavallai S.A. Sexual function: a comparison between male renal transplant recipients and hemodialysis patients/ S.A. Tavallai, M. Mirzamani, A.H. Behzadi, S. Assari, Vishteh HRet al// J Sex Med. – 2009. – Vol. 6. – P. 142-8.
6. Shamsa A. Erectile function in end-stage renal disease before and after renal transplantation/ A. Shamsa, S.M. Motavalli, B. Aghdam// Transplant Proc. – 2005. – Vol.37. – P. 3087-9.
7. Nassir A. Sexual function in male patients undergoing treatment for renal failure: a prospective view/ A. Nassir// J Sex Med. – 2009. – Vol. 6. – P. 3407-14.
8. El-Bahnasawy M.S. Critical evaluation of the factors influencing erectile function after renal transplantation/ M.S.El-Bahnasawy, A. El-Assmy, E. El-Sawy, Dein B. Ali-El, El-Dein Shehab ABet al// Int J Impot Res. – 2004. – Vol.16. – P. 521-6.
9. Barroso L.V.S. Analysis of sexual function in kidney transplanted men./ L.V.S. Barroso, E.P. Miranda, N.I. Cruz, M.A.S. Medeiros, A.Araujo COet al // Transplant Proc. – 2008. – Vol. 40. – P. 3489-91.
10. Malavaud B. High prevalence of erectile dysfunction after renal transplantation./ B.Malavaud, L. Rostaing, P. Rischmann, J.P. Sarraumont, D. Durand// Transplantation. – 2000. – Vol. 69. – P. 2121-4.
11. Mirone V. Renal transplantation does not improve erectile function in hemodialysed patients/ V. Mirone, N. Longo, F. Fusco, P. Verze, Creta Met al// Eur Urol. – 2009. – Vol. 56. – P.1047-54.
12. El-Bahnasawy M.S.Effect of the use of internal iliac artery for renal transplantation of penile vascularity and erectile function: a prospective study/ M.S. El-Bahnasawy, A. El-Assmy, A. Dawood, E. Abobieh, Dein Ali-El Bet al// J Urol. – 2004. – Vol.172. – P.2335-9.
13. Hefty T.B. Complications of renal transplantation: the practising urologist's role/ T.B. Hefty// AUA Update. – 1991. – Vol.10(lesson 8). – P. 58-63.

УДК 616.33-006.6

© Коллектив авторов, 2015

Р.М. Смолякова¹, М.Ю. Ревтович¹, А.И. Шмак¹, О.В. Красько² ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ ТОПОИЗОМЕРАЗ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр
онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск

²ГНУ «Объединенный институт проблем информатики
Национальной академии наук Беларуси», г. Минск

В последнее время в литературе все большее внимание обращается на изменение экспрессии молекулярно-биологических маркеров, влияющих на клиническое течение и прогноз заболевания. Одними из наиболее активно изучаемых в настоящее время молекулярно-биологических маркеров прогнозирования ответа на химиотерапию являются топоизомеразы (ТОРО). В доступной литературе отсутствуют сведения о прогностическом значении ТОРО I и ТОРО IIa у пациентов с резектабельным раком желудка, что подчеркивает актуальность и целесообразность проводимых исследований.

Нами проанализирован уровень экспрессии топоизомераз (ТОРО I и ТОРО IIa) в первичной опухоли у 81 радикально оперированного пациента с раком желудка. Установлено, что у пациентов с прогрессированием заболевания уровень экспрессии топоизомераз в первичной опухоли достоверно ниже в сравнении с пациентами со стабилизацией опухолевого процесса. Определены пороговые значения экспрессии топоизомераз, позволяющие прогнозировать прогрессирование заболевания и его характер (отдаленное лимфогематогенное метастазирование или диссеминация опухоли по брюшине).

Ключевые слова: рак желудка, интраперитонеальная химиотерапия, топоизомеразы ТОРО I и ТОРО IIa.

R.M. Smolyakova, M.Yu. Revtovich, A.I. Shmak, O.V. Krasko
**ASSESSMENT OF TOPOISOMERASE EXPRESSION
IN PROGNOSTICATION OF GASTRIC CANCER PROGRESSION**

Recently scientific literature has paid much attention to the change of molecular and biological markers expression, influencing clinical course and disease prognosis. Topoisomerases are actively studied molecular and biological markers for prediction of response to chemotherapy. The available literature lacks the data on predictive value of TOPO I and TOPO II α for the patients with resectable stomach cancer, revealing the urgency and expediency of the studies conducted.

At 81 radical surgery patients with gastric cancer we analyzed the expression level of topoisomerase (TOPO I and TOPO II α) in the primary tumor. It is established, that patients with disease progression show significantly lower level of topoisomerases expression in primary tumor than patients with tumor stabilization process. The study proved the prognostic value of topoisomerase in prognostication of disease progression (hematogenous metastases or peritoneal dissemination).

Key words: gastric cancer, intraperitoneal chemotherapy, topoisomerase TOPO I and TOPO II α .

Общепринятыми критериями определения прогноза заболевания при раке желудка являются такие признаки первичной опухоли, как гистологический вариант опухоли, степень ее дифференцировки, глубина инвазии опухолью стенки желудка, распространение ее на соседние структуры. Важное прогностическое значение имеют характеристики степени распространенности опухолевого процесса, указанные в TNM-классификации опухолей. В последнее время в литературе все большее внимание обращается на изменение экспрессии молекулярно-биологических маркеров, влияющих на клиническое течение и прогноз заболевания. Принимая во внимание, с одной стороны, необходимость проведения адъювантной химиотерапии у радикально оперированных пациентов, с раком желудка, а с другой стороны, недостаточную ее эффективность у некоторых пациентов и возможность развития токсических осложнений, особенно актуальным становится определение возможностей прогнозирования чувствительности аденокарциномы желудка к тем или иным химиотерапевтическим лекарственным средствам. Последнее имеет первостепенное значение для индивидуального подхода при назначении схемы химиотерапии с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения. Немаловажно также определение так называемого неблагоприятного фенотипа аденокарциномы желудка, склонного к прогрессированию, несмотря на проводимое комплексное лечение. Выделение данного фенотипа поможет индивидуализировать программы комплексного лечения и повысить его результативность.

Одними из наиболее активно изучаемых в настоящее время молекулярно-биологических маркеров прогнозирования ответа на химиотерапию являются топоизомеразы (ТОРО). ДНК-топоизомеразы катализируют разрывы ДНК. Это ферменты, способные менять топологическое состояние кольцевых ДНК путем создания временного одонитевого или двуни-тевого разрывов в молекуле ДНК, проведения

сквозь разрывы другого целого сегмента цепи и воссоединения ее в месте разрывов. В результате такого ферментативного акта целостность цепей сохраняется, но их топологическое состояние может измениться. По механизму действия топоизомеразы делятся на два типа: I и II. Топоизомеразы I и II обуславливают, соответственно, одноцепочечные и двуцепочечные разрывы. Топоизомераза I *E.coli* (сигма-протеин, тип 1) уменьшает суперспирализацию ДНК, в то время как топоизомераза II (ДНК-гираза, тип 2) увеличивает ее [1].

Ряд экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о том, что уровни экспрессии топоизомераз связаны с резистентностью к химиотерапевтическим лекарственным средствам. В частности, сообщается, что высокий уровень экспрессии ТОРО I может быть причиной резистентности к цисплатину при мелкоклеточном раке легкого [2], а также может обуславливать развитие раннего прогрессирования заболевания при раке легкого, молочной железы, желудка [3]. Ряд экспериментальных исследований свидетельствует о том, что низкий уровень экспрессии ТОРО II α (или экспрессии его протеина) связан не только с резистентностью к ингибиторам ТОРО II α (этопозид, антрациклины), но также и к цитотоксическим агентам, таким как цисплатин [4]. Однако в литературе практически отсутствует информация о пороговом уровне данных топоизомераз у пациентов с резектабельным раком желудка, при наличии которого можно было бы использовать данные молекулярно-биологические маркеры для прогнозирования прогрессирования заболевания в виде отдаленных лимфогематогенных метастазов, диссеминации опухоли по брюшине и т.д. или для прогнозирования ответа на адъювантную химиотерапию. Кроме того, в доступной литературе отсутствуют сведения о прогностическом значении ТОРО I и ТОРО II α у пациентов с резектабельным раком желудка, что подчеркивает актуальность и целесообразность проводимых исследований.

Материал и методы

В исследовании участвовал 81 радикально оперированный пациент с распространенным раком желудка в возрасте от 24 до 70 лет. Поскольку у 6 (7,4%) пациентов экспрессии генов ТРОР I и ТРОР IIα в биологическом материале не выявлено, анализу подвергнуто 75 пациентов, из которых 29 получили интраперитонеальную химиотерапию (ХТ) в двух вариантах с использованием цисплатина: 1) внутривентриальная перфузионная

термохимиотерапия с использованием перфузата, содержащего цисплатин и доксорубин, в дозах 50 мг/м²; 2) интраперитонеальная имплантация салфеток «Цисплацел» (производство УНП РУП «Унитехпром БГУ», Республика Беларусь) с суммарной дозой цисплатина 50 мг/м². Остальным 46 пациентам проведено только радикальное хирургическое лечение. Характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование				
Показатель	Всего n=81	Прогрессирование заболевания, n=28	Прогрессирование заболевания с формированием диссеминации, n=14	Из них умерли от прогресси- рования опухолевого процесса, n=13
TNM, n (%)				
T4a-bN2-3M0	33	17 (52)	7 (21)	7 (21)
T4a-bN1M0	12	3 (25)	2 (17)	3 (25)
T4a-b N0M0	18	5 (28)	3 (17)	2 (11)
T1-3N0-3M0	18	3 (17)	2 (11)	1 (6)
Характер противоопухолевого лечения, n (%)				
Операция+ХТ	31	10 (32)	4 (13)	4 (13)
Операция	50	18 (36)	10 (20)	9 (18)
Медиана наблюдений до события, дни	406	208	148	241

Молекулярно-генетическое исследование экспрессии генов ТРОР I и ТРОР IIα проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе «iQ5» (Bio-Rad, США) с использованием реагентов Maxima Hot Start Taq DNA Polymerase (Fermentas, Литва). В качестве референсного гена использовали SCARNA5 [2]. Для нормализации значений применяли усредненное значение Ср образцов ткани желудка без признаков морфологического изменения. Целостность РНК определяли с помощью электрофореза в агарозном геле. Степень очистки и концентрацию РНК измеряли с помощью спектрофотометра Varian Cary 50 (США). Обратную транскрипцию проводили с помощью набора реагентов High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Invitrogen, США). Специфические олигонуклеотидные праймеры и флуоресцентно-меченные (FAM-BHQ1) TaqMan зонды синтезированы ОДО «Праймтех» (РБ). Специфичность всех реакций подтверждали с помощью секвенирования на генетическом анализаторе 3130 (Applied Biosystems, США).

Для получения значений Ср (кроссинг поинт) использовали метод максимума второй производной кривых флуоресценции образцов [6]. Математическая обработка данных включала проверку нормальности распределения количественных показателей в выборке. Количественные значения показателей не подчинялись закону нормального распределения, они представлены в виде медианы и интерквартильного размаха значений (Q₂₅; Q₇₅).

Влияние исследуемых параметров на выживаемость оценивалось на основе логрангового критерия для качественных показателей (TNM, характер противоопухолевого лечения) и по критерию Вальда однопараметрической регрессии Кокса для количественных показателей (экспрессия ТРОР I и ТРОР IIα).

Уровень количественных показателей, ассоциированных с неблагоприятным исходом, определялся на основе алгоритма максимального ранга и статистики [7]. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.1.3, с использованием пакетов *survival* [8] и *maxstat* [9]. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент проведения анализа признаки прогрессирования заболевания отсутствовали у 53 из 81 пациента. Прогрессирование с развитием отдаленных метастазов отмечено у 28 пациентов. По критерию экспрессии топоизомераз пациенты, включенные в исследование, представляли собой крайне разнородную когорту (табл. 2).

Уровень экспрессии топоизомераз не зависел от степени распространенности опухолевого процесса, в частности от наличия или отсутствия инвазии опухолью серозной оболочки желудка. Значения экспрессии для ТРОР I составили для пациентов с инвазией серозной оболочки -1,0 (-1,0; 2,0) отн.ед, для пациентов без инвазии серозной оболочки - -1,0 (-1,0; 2,0) отн. ед ($p=0,44$). Уровень экспрессии ТРОР IIα составил для пациентов с

инвазией серозной оболочки 4,0 (1,95; 6,0) отн. ед, для пациентов без инвазии серозной оболочки – 2,47 (0; 4,0) отн. ед ($p=0,12$).

При сравнении уровней экспрессии топоизомераз в первичной опухоли у пациентов с прогрессированием заболевания и без такового нами были отмечены более низкие их значения у пациентов с прогрессированием заболевания. Так, при прогрессировании заболевания экспрессия ТРО I составила 1,0 (0; 7,0) отн. ед, что было ниже, чем у пациентов без прогрессирования заболевания, – 0 (-1,0; 1,0) отн. ед ($p=0,0005$). Соответствен-

но, экспрессия ТРО II у пациентов с прогрессированием составила 5,0 (3,0; 7,0) отн. ед, у пациентов без прогрессирования – 3,0 (0,495; 5,0) отн. ед. ($p=0,004$). Развитие канцероматоза как проявление прогрессирования заболевания после проведенного радикального лечения также происходило на фоне достоверно более низкой в сравнении с пациентами со стабилизацией заболевания экспрессией топоизомераз, значения которой составили для ТРО I – 2,0 (0; 8,5) отн. ед ($p=0,002$), для ТРО II – 5,5 (3,0; 7,0) отн. ед ($p=0,009$).

Таблица 2

Экспрессия топоизомераз у пациентов с резектабельным раком желудка

Показатель	Всего n=82	Прогрессирование n=28	Диссеминация опухоли по брюшине, n=14	Умерли от прогрессирования опухолевого процесса, n=10
Экспрессия ТРО I, отн. ед, медиана (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	0 (-1,0; 2,6)	2,0 (0; 7,0)	2,0 (0; 8,5)	1 (-1,0; 5,0)
Экспрессия ТРО II, отн. ед, медиана (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	3,8 (1,2; 6,0)	5,0 (3,0; 7,0)	5,5 (3,0; 7,0)	5 (4,0; 7,0)

Литературные данные о влиянии экспрессии топоизомераз на клиническое течение опухолевого процесса противоречивы. Так, М. Sereno и соавт. (2012) [3] считают, что при низкой экспрессии ТРО I в первичной опухоли у пациентов с мелкоклеточным раком легкого отмечается хороший ответ на цисплатин, сопровождающийся увеличением безрецидивной выживаемости. Напротив, по данным тех же авторов, высокий уровень экспрессии ТРО I обуславливает развитие раннего прогрессирования заболевания. В то же время D.H. Smith и соавт. (2013) [1] указывают, что усиление экспрессии ТРО I у пациентов с колоректальным раком не продемонстрировало связи с показателями выживаемости, в том числе свободной от прогрессирования. По мнению этих исследователей, при оценке прогностического значения данной топоизомеразы следует опираться не только на характер экспрессии и конкретное ее значение, но и учитывать амплификацию гена ТРО I. По результатам упомянутого выше исследования неамплифицированные гены с гиперэкспрессией продемонстрировали тренд в сторону уменьшения безрецидивной выживаемости. Амплификация ТРО I продемонстрировала незначимый тренд в сторону увеличения безрецидивной выживаемости. Данные нашего исследования, напротив, свидетельствуют о том, что низкая экспрессия ТРО I сопровождалась прогрессированием заболевания и составила в данной когорте пациентов 2,0 (0; 7,0), что было достоверно ниже аналогичного показателя у пациентов со стабилизацией процесса -1,0 (-1,0; 1,0) ($p=0,0005$).

Аналогичные противоречия существуют и в оценке прогностического значения ТРО II. Так, в некоторых исследованиях отмечено, что высокая экспрессия данной топоизомеразы ассоциируется с плохой выживаемостью, а именно при раке глотки [11], молочных желез [12], слюнных желез [13]. В то же время сообщается, что у радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получивших адъювантную ХТ, высокая экспрессия ТРО II сопровождалась увеличением безрецидивной выживаемости [10]. Последнее согласуется с результатами наших исследований. Согласно нашим данным при высоком уровне экспрессии ТРО II интраперитонеальная химиотерапия с использованием цисплатина и доксорубина оказалась эффективной, о чем свидетельствует отсутствие признаков прогрессирования заболевания в динамике наблюдения.

Результаты нашего исследования не полностью согласуются с данными литературы, согласно которым уровень экспрессии топоизомераз определяет эффективность проводимой химиотерапии. В нашем исследовании характер проведенного лечения (наличие или отсутствие интраперитонеальной химиотерапии) не предотвратил прогрессирования заболевания с развитием отдаленных лимфогематогенных метастазов или диссеминации по брюшине у пациентов с низкой экспрессией топоизомераз (табл. 3 и 4). Уровень экспрессии ТРО I у пациентов с прогрессированием заболевания после проведенной интраперитонеальной химиотерапии не отличался от такового в группе пациентов хирургического контроля, у которых на момент

оценки результатов исследования имелись признаки прогрессирования заболевания ($p=0,12$), а также при сравнении с пациентами, у которых отмечена стабилизация процесса после проведения только хирургического ($p=0,12$) или комплексного лечения ($p=0,36$). Уровень экспрессии ТОРО IIα достоверно не отличался у пациентов с признаками прогрессирования заболевания, перенесших только хирургическое лечение или хирургическое

лечение в комбинации с интраперитонеальной химиотерапией ($p=0,66$), а также при сравнении с пациентами, у которых отмечена стабилизация процесса после проведенного комплексного лечения ($p=0,079$). Уровень экспрессии ТОРО IIα оказался достоверно ниже у пациентов с признаками прогрессирования заболевания после проведенного комплексного лечения в сравнении с пациентами со стабилизацией процесса ($p=0,02$).

Таблица 3

Экспрессия ТОРО I и ТОРО IIα (отн. ед, медиана (Q ₂₅ ; Q ₇₅)) у пациентов с резектабельным раком желудка при прогрессировании и стабилизации заболевания		
Варианты лечения	ТОРО I, отн. ед	ТОРО IIα, отн. ед
Пациенты с прогрессированием заболевания		
Интраперитонеальная химиотерапия	0 (-1,0; 5,0)	5,0 (4,0; 7,9)
Хирургический контроль	3,0 (0,9; 9,9)	5,0 (3,0; 7,0)
Пациенты без прогрессирования заболевания		
Интраперитонеальная химиотерапия	0 (-1,0; 2,0)	3,4 (0,995; 5,0)
Хирургический контроль	-1,0 (-1,0; 0)	3,0 (0; 5,0)

Подтверждением вышесказанного об отсутствии достоверных отличий уровня экспрессии топоизомераз у пациентов с различным клиническим течением заболевания и различными вариантами противоопухолевого лечения явилось то, что при оценке эффекта варианта проведенного противоопухолевого лечения на выживаемость при помощи лог-рангового критерия влияние последнего на выживаемость отсутствовало (табл. 4).

В то же время при объединении всех пациентов с признаками прогрессирования заболевания вне зависимости от характера проведенного лечения (наличие или отсутствие интраперитонеальной химиотерапии) мы отметили признаки прогрессирования заболевания у пациентов с достоверно более низким значением топоизомераз (о чем уже было сказано выше). Таким образом, наличие определенного «неблагоприятного» уровня экспрессии топоизомераз у наших пациентов предопределило прогрессирование заболевания, при этом проведенное комплексное лече-

ние не повлияло на характер течения опухолевого процесса.

Степень распространенности опухолевого процесса (в частности наличие или отсутствие инвазии серозной оболочки) по классификации TNM статистически значимо влияла на продолжительность выживаемости, свободной от прогрессирования, но не на характер прогрессирования опухолевого процесса в виде диссеминации опухоли по брюшине. Последнее позволяет сделать вывод о том, что широко используемая классификация TNM не позволяет прогнозировать развитие диссеминированного поражения брюшины и диктует необходимость поиска дополнительных предикторов данного варианта прогрессирования опухолевого процесса. В то же время, как видно из информации, представленной в табл. 4 и 5, определение экспрессии топоизомераз в первичной опухоли у пациентов с резектабельным раком желудка позволяет прогнозировать прогрессирование заболевания, ориентируясь на значение экспрессии топоизомераз.

Таблица 4

Влияние на выживаемость исследуемых параметров			
Параметр	Общая выживаемость, p	Выживаемость, свободная от прогрессирования, p	Выживаемость, свободная от диссеминации, p
TNM	0,069	0,003	0,585
Характер противоопухолевого лечения – операция+интраперитонеальная ХТ в сравнении с хирургическим лечением	0,766	0,968	0,458
Экспрессия ТОРО I	0,392	0,002	0,012
Экспрессия ТОРО IIα	0,007	<0,001	0,027

Таблица 5

Взаимосвязь уровня экспрессии ТОРО I и ТОРО IIα с неблагоприятным исходом (лог-ранговый критерий)			
Топоизомераз	Общая выживаемость	Выживаемость, свободная от прогрессирования	Выживаемость, свободная от диссеминации
ТОРО I	Отсутствует	≥3 ($p<0,001$)	≥7 ($p<0,001$)
ТОРО IIα	≥4 ($p=0,001$)	≥2 ($p=0,008$)	≥6 ($p=0,003$)

По-видимому, наличие представленных выше уровней экспрессии характеризует неблагоприятный в плане последующего прогрессирования заболевания фенотип аденокарциномы желудка. Именно этим объясняется прогрессирование заболевания у пациентов в нашем исследовании, несмотря на проведенную интраперитонеальную химиотерапию. В этом результаты нашего исследования согласуются с литературными данными, согласно которым использование цисплатина и антрациклинов (доксорубин) на фоне низкой экспрессии ТРОР II не предотвращает прогрессирования заболевания и считается нецелесообразным [5,10]. В то же время наличие высокой экспрессии ТРОР II оказывало благоприятное влияние на течение опухолевого процесса. Подтверждением этому является отсутствие признаков прогрессирования заболевания после проведенного радикального хирургического лечения, несмотря на отсутствие адъювантной химиотерапии. Последнее ставит под сомнение целесообразность адъювантного лечения у данной категории пациентов, тем более, что проведение адъювантной химиотерапии сопряжено с развитием специфических для данного вида лечения осложнений.

Следует принять во внимание, что на сегодняшний день в литературе отсутствует однозначная трактовка прогностического значения ТРОР II. При этом наряду с упомянутыми выше работами в которых из них указывается на положительное влияние высокого

уровня экспрессии ТРОР II на течение опухолевого процесса, в частности на фоне адъювантной химиотерапии (цисплатин, доксорубин) при немелкоклеточном раке легкого [5,10], при раке молочной железы [14]. Имеются исследования, свидетельствующие об ухудшении отдаленных результатов лечения на фоне высокой экспрессии ТРОР II [11-13]. Отсутствие единого мнения относительно прогностического значения ТРОР II является основанием для продолжения исследований прогностической значимости топоизомераз при различных нозологиях.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что определение экспрессии топоизомераз в первичной опухоли у пациентов с резектабельным раком желудка может помочь в прогнозировании прогрессирования заболевания, включая характер прогрессирования (отдаленные лимфогематогенные метастазы, диссеминация опухоли по брюшине). В частности, с учетом уровня экспрессии представляется возможным выделить группу пациентов с низким риском прогрессирования заболевания, назначение адъювантной химиотерапии у которых нецелесообразно. На основании определения пациентов с низким риском прогрессирования заболевания возможен индивидуальный подход к планированию адъювантной химиотерапии, что позволит повысить результативность противоопухолевого лечения в целом.

Сведения об авторах статьи:

Смолякова Раиса Михайловна – д.б.н., доцент, зав. Республиканской молекулярно-генетической лабораторией канцерогенеза РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Адрес: 223040, Республика Беларусь, Минский район, Агрогородок Лесной. Тел. (+37517)265-53-36. E-mail: smol60@mail.ru.

Ревтович Михаил Юрьевич – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник хирургического отдела РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Тел. (+37517)265-48-31. E-mail: mihail_revtoich@yahoo.com.

Шмак Андрей Иванович – д.м.н., зав. лабораторией абдоминальной онкопатологии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Тел. (+37517)389-95-77. E-mail: shmak.ai@tut.by.

Красько Ольга Владимировна – к.т.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биоинформатики ОИПИ НАН Беларуси. Адрес: 220012, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Сурганова, 6. Тел. (+37517)284-02-40. E-mail: krasko@newman.bas-net.by.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mechanisms of Topoisomerase I (TOP1) Gene Copy Number Increase in a Stage III Colorectal Cancer Patient Cohort / D.H. Smith [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 606-613.
2. Application of housekeeping npcRNAs for quantitative expression analysis of human transcriptome by real-time PCR / Ch.R. Galiveti [et al.] // RNA. – 2010. – Vol.16, № 2. – P. 450-461.
3. ERCC1 and topoisomerase I expression in small cell lung cancer: Prognostic and predictive implications / M. Sereno [et al.] // Int. J. Oncol. – 2012. – Vol. 40. – P. 2104-2110.
4. Mukai M., Sato S., Ninomiya H. [et al.]// Sensitivity to CPT-11 and platinum derivatives of stage I/II node-negative breast, lung, and gastric cancer with occult neoplastic cells in lymph node sinuses // Oncol. Rep. – 1997. – Vol. 18. – P. 33-39.
5. Giaccone G., Gazdar A.F., Beck H. [et al.], Multidrug sensitivity phenotype of human lung cancer cells associated with topoisomerase II expression // Cancer Res. – 1992. – Vol. 52. – P. 1666-1674.
6. Standardized determination of real-time PCR efficiency from a single reaction set-up / A.Tichopad [et al.] // Nucleic Acids Research. – 2003. – Vol. 31, № 20. – e 122.
7. Lausen B., Hothorn T., Bretz F., Schmaecher M. Assessment of Optimally Selected Prognostic Factors // Biometrical Journal. – 2004. – Vol. 46, №3. – P. 364-374.
8. Therneau T (2015). A Package for Survival Analysis in S. Version 2.38, <URL: <http://CRAN.R-project.org/package=survival>>.
9. Hothorn T. (2015). maxstat: Maximally Selected Rank Statistics. R package version 0.7-22. <http://CRAN.R-project.org/package=maxstat>
10. Yan [et al.]: Topoisomerase II alpha expression and the benefit of adjuvant chemotherapy for postoperative patients with non-small cell lung cancer // BMC Cancer. – 2010. – Vol. 10 – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/621>– Дата доступа: 7.02.2014.

11. Kuropkat C., Rudolph P., Parwaresch R., Werner J.A. Ki-S1—a prognostic marker for hypopharyngeal carcinoma with potential predictive value for response to chemotherapy // *Anticancer Res.* – 2003. – Vol. 23. – P. 3965-3970.
12. Fritz P., Cabrera C.M., Dippon J. [et al.]// C-erbB2 and topoisomerase II α protein expression independently predict poor survival in primary human breast cancer: a retrospective study // *Breast Cancer Res.* – 2005. – Vol. 7. – P. 374-384.
13. Maruya S., Shirasaki T., Nagaki T. [et al.]// Differential expression of topoisomerase II α protein in salivary gland carcinomas: histogenetic and prognostic implications // *BMC Cancer.* – 2009. – Vol. 9. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/72>. – Дата доступа: 7.02.2014.
14. Schindlbeck C., Mayr D., Olivier C. [et al.]// Topoisomerase II α expression rather than gene amplification predicts responsiveness of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in women with primary breast cancer // *J. Cancer Res.Clin.Oncol.* – 2010. – Vol. 136. – P. 1029-1037.

УДК 616.756.22:616.76-007.43-089

© Коллектив авторов, 2015

М.В. Тимербулатов, Д.И. Мехдиев, Ш.В. Тимербулатов, Р.А. Смыр, Д.З. Фахретдинов
ВЫБОР МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПУПОЧНЫХ ГРЫЖАХ
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Целью данного исследования являлось улучшение результатов оперативного лечения у больных с пупочными грыжами, которые в хирургии представляют не меньшую актуальность, чем грыжи другой локализации. Представлены результаты хирургического лечения 325 больных с пупочными грыжами. 217 больных (66,7%) оперированы в экстренном порядке, 108 (33,3%) – в плановом. Оперативные вмешательства при ущемленных грыжах выполняли в соответствии с принципами неотложной абдоминальной хирургии. При обследовании плановых больных учитывали уровень внутрибрюшного давления и лактата крови. Информативным методом изучения состояния тканей в области грыжевых ворот является ультразвуковое исследование.

При выборе метода хирургического лечения его критериями являются размеры грыжевых ворот, состояние апоневроза, а при неотложных состояниях – степень ишемических расстройств ущемленного органа, выраженность интраабдоминальной гипертензии. Дифференцированный подход к выбору герниопластики при пупочных грыжах и более широкое использование методов дополнительного укрепления с использованием сетчатых эндопротезов позволяют получить хорошие результаты после хирургического лечения.

Ключевые слова: пупочная грыжа, выбор метода хирургического лечения, сетчатый эндопротез.

M.V. Timerbulatov, D.I. Mekhdiiev, Sh.V. Timerbulatov, R.A. Smыр, D.Z. Fakhretdinov
CHOICE OF A METHOD OF SURGICAL TREATMENT AT UMBILICAL HERNIAS

The study aimed to improve the surgical results in patients with umbilical hernias, which are considered an urgent problem in surgery along with hernias of other localization. The work presents the results of surgical treatment of 325 patients with umbilical hernias. 217 of them (66,7%) were operated in the emergency order, 108 (33,3%) – in planned one. Surgeries at the restrained hernias were carried out according to the principles of urgent abdominal surgery. Examination of patients of the last group considered the level of intra-abdominal pressure and blood lactate level. Ultrasound research is an informative method of studying a state of tissues in the field of hernial gate.

Choice criteria for a surgical method were the sizes of hernial gate, condition of an aponeurosis, and at emergent states – the degree of ischemic disorder of the herniated sing and the expression of intra-abdominal hypertension. Differential approach to the choice of hernioplasty in case of umbilical hernias and a more wide use of methods for additional fixation with mesh endografts can lead to good results after surgery.

Key words: umbilical hernias, choice of surgical method, mesh endograft.

Пупочные грыжи (ПГ) в структуре наружных грыж живота занимают третье место, и их частота встречаемости колеблется от 7,2 до 45,5%, а при ущемленных формах от 11 до 35,8% [2,3,8]. В литературе мало публикаций, посвященных хирургическому лечению ПГ. За последние 10 лет опубликовано чуть более 30 работ. Таким образом, может создаться впечатление, что проблема лечения ПГ решена, хотя частота рецидивов колеблется от 2,8 до 22% [5,7].

Даже в фундаментальных руководствах по хирургии методы лечения ПГ упоминаются при хирургическом лечении грыж вообще [4] или ограничиваются описанием одного-двух способов пластики. Нужно отметить, что ПГ часто осложняются ущемлением, частота которых достигает 10% к общему числу всех

ущемленных грыж, сопровождаемых типичными последствиями данного вида осложнения [6]. Чаще всего встречаются грыжи малого и среднего размеров (61-74%), которые в 30,3% случаев подвергаются ущемлению [1].

Таким образом, ПГ в хирургии представляют не меньшую актуальность, чем грыжи другой локализации.

Цель исследования – улучшение результатов оперативного лечения у больных с пупочными грыжами.

Материал и методы

Нами проанализированы результаты хирургического лечения 325 больных с ПГ, находившихся в клинике в 2008-2013 годы. Из общего числа больных 217 (66,7%) были прооперированы по поводу ущемленных форм ПГ, 108 (33,3%) – в плановом порядке. Воз-

раст больных колебался от 32 до 78 лет, в среднем составил 52 года. Среди больных мужчины составили 38,5%, женщины – 61,5%. Средний срок грыженосительства составил от 6 месяцев до года, у 34 (10,4%) больных анамнез заболевания превышал 5 лет. 22 (6,8%) больных до госпитализации перенесли операции по поводу паховых и послеоперационных вентральных грыж. ПГ у них были отмечены после указанных оперативных вмешательств. Размеры грыжевых ворот у 76 (23,4%) больных были до 2 см, у 114 (35,3%) – до 2,5 см, у 119 (36,7%) – до 3 см и у 15 (4,6%) – более 3 см. Таким образом, у подавляющего большинства больных выявлены ПГ малого и среднего размеров. В 14 (4,2%) случаях установлено сочетание ПГ с паховыми грыжами и грыжами белой линии живота. Сопутствующие кардиореспираторные заболевания были у 15,4% больных, ожирение 3-4-й степеней – у 42 (12,8%) варикозная болезнь нижних конечностей – у 17 (5,3%), сахарный диабет – у 54 (16,5%) больных. Из 108 больных, оперированных в плановом порядке, у 94 (87%) выявлены вправимые грыжи, у 14 (13%) – невправимые.

Диагностика ПГ не представляет сложностей, трудности возникают при дифференциации невправимых и ущемленных форм, особенно у больных с ожирением и при отсутствии симптомов кишечной непроходимости. В таких случаях информативным является ультразвуковое исследование (УЗИ) грыжи. Так, у 24 больных, проведение УЗИ позволило подтвердить наличие ущемления кишечной петли и исключить предполагаемую невправимую форму грыжи. УЗИ проводилось и у плановых больных в комплексном обследовании органов брюшной полости, что позволило четко определить размеры грыжевых ворот, структуру апоневроза вокруг грыжи. У больных с выраженными клиническими признаками ущемления, острой кишечной непроходимости в схему обследования входило также определение уровня лактата крови и внутрибрюшного давления. Последнее определяли по уровню давления в мочевом пузыре манометром собственной конструкции (патент РФ № 81629 от 27.03.2009 г.) и аппаратом Spiegelberg (Германия).

Результаты и обсуждение

Технически оперативные вмешательства ввиду небольших размеров грыжевых ворот, как правило, не представляют больших сложностей. В то же время проблема хирургического лечения ПГ ассоциируется с достаточно высокой частотой рецидивов, поэтому важен

дифференцированный подход к выбору метода оперативного вмешательства. С нашей точки зрения необходимо учитывать следующие факторы. Размер грыжевых ворот является одним из важнейших элементов при выборе способа пластики, в отличие от грыж другой локализации, часто размеры грыжевого мешка не соответствуют размерам грыжевых ворот, что требует уточнения данных параметров до операции. С помощью ультразвукового исследования можно получить детальную характеристику содержимого грыжевого мешка, грыжевых ворот и структуры апоневроза.

Нами были использованы следующие методы хирургического лечения: способ Мейо выполнен у 85 (26,2%) больных, способ Сапежко – у 72 (22,3%), различные варианты протезирования сетчатым эндопротезом – у 168 (51,5%) больных. После выделения грыжевого мешка проводили ревизию апоневроза, оценивали ширину белой линии выше и ниже пупочного кольца (в среднем 18-20 мм), при этом визуально определялись разволокнение и истончение белой линии живота у 50 (15,4%) больных. При размерах грыжевых ворот до 20 мм выполняли операции по способам Мейо или Сапежко, но при выраженном истончении и разволокнении апоневроза дополнительно проводили протезирование сетчатым эндопротезом по типу sublay. При размерах грыжевых ворот более 20 мм проводили протезирование. Из общего числа больных, оперированных по данной методике, у 119 (71,2%) она выполнена в варианте onlay, у 2 (3,4%) – inlay и у 47 (25,4%) – sublay. При сохранении и возможности выделения брюшины в области грыжи, при отсутствии рубцовых изменений предпочтение отдавали методике sublay, а при отсутствии такой возможности – методике onlay. Методика inlay в 2-х случаях была использована у больных с большими ПГ, осложненными ущемлением, некрозом петли тонкой кишки и высокими показателями внутрибрюшного давления (с синдромом интраабдоминальной гипертензии) – более 20 мм рт. ст. Необходимо отметить, что в условиях экстренной хирургии больным с ущемленной ПГ не всегда удавалось выполнять протезирующую герниопластику ввиду отсутствия сетчатого эндопротеза. У больных с ущемленными ПГ, как правило, выполняли продольный срединный разрез, что при необходимости позволяет менее травматично рассечь апоневроз в том же направлении. Поперечный разрез производили при малых размерах грыжи, а также у плановых больных. При хирургических вмешательствах пупок сохраняли. Мы согласны с точкой зре-

ния В.С. Савельева (2009), что «косметически неприглядно удалять пупок». После тщательной препаровки апоневроза в проекции пупка последний изнутри одним или двумя викриловыми швами фиксировали к апоневрозу или сетчатому эндопротезу. Пупок иссекали в редких случаях (у 4-х больных – 1,2%) у больных с ущемленными формами ПГ при воспалительных, выраженных трофических изменениях кожи, когда последняя резко истончена, прошить ее внутрикожно для фиксации невозможно. Данные проявления омфалита встречались при ПГ больших размеров.

При протезировании сетчатым эндопротезом апоневроз мобилизовывали, освобождая от рубцов, жировой клетчатки, до 30-40 мм от краев грыжевых ворот для свободной фиксации эндопротеза, последний фиксировали узловыми или непрерывными швами.

При использовании сетчатых эндопротезов проводили антибиотикопрофилактику путем трехкратного введения цефалоспоринов II-III поколений.

Дренирование подкожно-жировой клетчатки проведено у 115 (35,4%) больных, оперированных в экстренном порядке. Дренажи удалялись на 2-е или 3-и сутки. Тщательный гемостаз, особенно с использованием современных физических методов, позволяет отказаться от дренирования.

При ущемлении органов объем оперативных вмешательств зависел от степени ишемических повреждений и операции выполняли в соответствии с общепринятыми принципами при ущемленных вентральных грыжах.

Сроки стационарного лечения в среднем составили 9 дней, которые во многом определялись медико-экономическими стандартами,

хотя большинство больных могли быть выписаны в первые 3-4 дня после операции.

Осложнения в послеоперационном периоде были у 9,8% больных, в том числе у 27 (8,3%) были серомы, у 5 (1,5%) – нагноение раны. Последнее осложнение было отмечено после экстренных оперативных вмешательств при ущемленных ПГ. При анкетном опросе после операции (ответило 240 больных) рецидивов отмечено не было.

Выводы

Таким образом, проведенный анализ результатов хирургического лечения показал, что больные с ПГ достаточно долго не обращаются за медицинской помощью. Преобладание больных с осложненными формами (ущемленные формы составили 66,7%) и выполнение экстренных оперативных вмешательств свидетельствует об отсутствии диспансерного наблюдения или о его низком уровне.

Пупочные грыжи следует считать потенциально опасной хирургической патологией в плане более частого возникновения ущемления, что диктует необходимость активной плановой санации данной категории больных.

При выборе метода хирургического лечения его критериями являются размеры грыжевых ворот, состояние апоневроза, а при неотложных состояниях – степень ишемических расстройств ущемленного органа, выраженность интраабдоминальной гипертензии.

Дифференцированный подход к выбору герниопластики при ПГ и более широкое использование методов дополнительного укрепления с использованием сетчатых эндопротезов позволяют получить хорошие результаты после хирургического лечения.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Махмуд Вилевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)246-53-48. E-mail: timerM@yandex.ru.

Мехдиев Джамаладдин Иса-оглы – д.м.н., профессор, зав. отделением гнойной хирургии ГБУЗ БСМП г. Уфы. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел.: 8(347)255-44-17.

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., доцент кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)255-54-5. E-mail: timerSh@yandex.ru.

Смыр Руслан Александрович – к.м.н., старший ординатор хирургического отделения Республиканской больницы Республики Абхазия. Адрес: 384900, Республика Абхазия, г. Сухум, ул. Эшба, 164. E-mail: Rus_smyr@mail.ru.

Фахретдинов Динар Земфирович – ординатор отделения гнойной хирургии ГБУЗ БСМП г. Уфы. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел.: 8(347)255-54-66. E-mail: fakhretdinov.dinar@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ботезату, А.А. Хирургическое лечение пупочных грыж у взрослых // Материалы VII конференции «Актуальные вопросы герниологии». – М., 2010. – С. 51-53.
2. Иванов, В.А. Использование метода бесшовной герниопластики по Трабукко в лечении пациентов с вентральными грыжами // Актуальные вопросы герниологии: материалы конференции. – М., 2006. – С. 103-105.
3. Литтманн, И. Оперативная хирургия. – Будапешт: Издательство Академии наук Венгрии, 1982. – С. 373-375.
4. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / под ред. В.С. Савельева. – М.: Изд-во «Триада-X», 2004. – С. 209-241.
5. Седов, В.М. Послеоперационные вентральные грыжи. – СПб.: Человек, 2010. – 216 с.
6. Тимошин, А.Д. Амбулаторная герниопластика // Актуальные вопросы герниологии: материалы конференции. – М., 2008. – С. 55.
7. Хирургическое лечение ущемленных грыж / А.П. Власов [и др.] // Материалы конференции «Актуальные вопросы герниологии». – М., 2002. – С. 9-10.
8. Подергин, А.В. Неудачи грыжесечений с пластикой полипропиленовой сеткой / А.В. Подергин, В.Л. Хальзов // Вестник герниологии. – 2006. – № 2. – С. 149-152.

В.М. Тимербулатов¹, Д.И. Мехдиев¹, Ш.В. Тимербулатов¹,
И.Р. Габидуллин², Р.С. Абдуллин², Р.И. Хисамутдинова¹
**ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ПЕРФОРАТИВНЫХ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВАХ**

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи», г. Уфа

Перфоративные гастродуоденальные язвы (ПГДЯ) и в настоящее время представляют одну из актуальных проблем неотложной хирургии. Частота ПГДЯ составляет 13 больных на 100 тыс. населения. Под нашим наблюдением на базе Больницы скорой медицинской помощи г. Уфы в 2010-2015 гг. находилось 198 больных с ПГДЯ, средний возраст которых составил 42 года. Среди больных преобладали лица мужского пола – 173 (87,3%), женщин было 25 (12,6%). Отмечено существенное преобладание перфоративных язв 12-перстной кишки – 171 (86,3%) больной, а с желудочной локализацией было 27 (13,7%) больных. В диагностике ПГДЯ наряду с обзорной рентгенографией органов брюшной полости использовали фиброгастродуоденоскопию, при необходимости с повторным рентгенологическим исследованием после эндоскопии, ультразвуковое исследование брюшной полости и диагностическую лапароскопию. При лечении больных с ПГДЯ были использованы три методики хирургических вмешательств: видеолaparоскопические вмешательства (n=117(59%)); комбинированные мини-инвазивные операции – лапароскопическая санация брюшной полости и вмешательства на желудке или 12-перстной кишке из мини-лапаротомного доступа (n=29 (14,7%)) и операции из классического лапаротомного доступа (n=52(26,3%)).

Одним из основных резервов улучшения результатов лечения является сокращение доли поздней госпитализации больных. При соответствующих обоснованных показаниях основным способом хирургического лечения является ушивание перфоративного отверстия и при этом предпочтение следует отдавать видеолaparоскопическим вмешательствам.

Достаточно высокая частота рецидивов язвенной болезни после ушивания, повторных перфораций свидетельствует о необходимости пересмотра тактических подходов при выборе способа хирургического лечения у резистентных к консервативной терапии больных и у лиц с низким комплаенсом в пользу радикальных противоязвенных оперативных вмешательств.

Ключевые слова: перфоративная язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, хирургическое лечение, лапароскопия.

V.M. Timerbulatov, D.I. Mekhdiev, Sh.V. Timerbulatov,
I.R. Gabidullin, R.S. Abdullin, R.I. Khisamutdinova
SURGICAL TACTICS FOR PERFORATED GASTRODUODENAL ULCER

Perforated gastroduodenal ulcer (PGU) is one of the urgent problems in emergency surgery. The incidence of perforated gastroduodenal ulcer is 13 patients in one hundred thousand population. We observed 198 patients (dominated by men – 173 (87.3%) – among women - 25 (12.6%) with PGU on the basis of Emergency Hospital of Ufa during 2010-2015. Average age was 42 years old. Perforated duodenum ulcer prevailed - 171 (86.3%) cases vs 27 (13.7%) with stomach localization. For diagnostics along with X-ray of the abdominal organs, fibrogastroduodenoscopy was used. If it was necessary, repeated X-rays were conducted after endoscopy. The other methods were abdominal ultrasound and diagnostic laparoscopy. Three methods of surgical procedures have been used in the treatment of patients: videolaparoscopic intervention (n=117(59%)); combined minimally invasive surgery- laparoscopic abdominal sanitation and intervention on the stomach and duodenum of minilaparotomy (n = 29 (14,7%)) and the operation of the classical laparotomy (n = 52 (26,3%)). One of the main reserves for improving the results of treatment is to reduce the proportion of patients with late hospitalization. The main method of treatment is surgical suturing of perforated holes and under videolaparoscopy.

High recurrence rate of peptic ulcer after suturing reveals the need for revision of the tactic approaches when choosing a method of surgical treatment in resistant to conservative therapy patients and in patients with low compliance in favor of radical anti-ulcer surgical operations.

Key words: perforated gastric ulcer, duodenal ulcer, surgery, laparoscopy.

Перфоративные гастродуоденальные язвы (ПГДЯ) и в настоящее время представляют одну из актуальных проблем неотложной хирургии. Частота ПГДЯ составляет 13 больных на 100 тыс. населения [10], а число больных с гастродуоденальными язвами достигает 10-15% и чаще встречается у мужчин [6,8]. ПГДЯ могут возникнуть в любом возрасте: как в детском, так и в старческом, чаще они встречаются у больных 20-40 лет [8]. В последние годы послеоперационная летальность снизилась и ее показатель составил ниже 10% [6].

Несмотря на достижения консервативной терапии язвенной болезни, операции по поводу ПГДЯ остаются одними из преобладающих экстренных оперативных вмешательств и сопровождаются частыми осложне-

ниями [22,23]. Показания к методам хирургического вмешательства пока однозначно четко не сформулированы [5]. Недостатками операции ушивания перфоративного отверстия являются частые рецидивы язвенной болезни – от 27 до 45% [2,5].

Цель исследования – ретроспективный анализ результатов хирургического лечения ПГДЯ за 5 лет наблюдения.

Материал и методы

Под нашим наблюдением на базе Больницы скорой медицинской помощи г. Уфы в 2010-2015 гг. находилось 198 больных с ПГДЯ, средний возраст которых составил 42 года. Среди больных преобладали лица мужского пола – 173 (87,3%), женщин было 25 (12,6%). Отмечено существенное преоблада-

ние перфоративных язв 12-перстной кишки у 171 (86,3%) больного, а с желудочной локализацией было 27 (13,7%) больных. Перфоративная язва 12-перстной кишки встречалась преимущественно у лиц молодого возраста, а желудка – у пожилых. Из общего числа больных до перфорации язвы нестероидные противовоспалительные препараты принимали 8 (4%) человек. Интересно отметить, что до госпитализации по поводу ПГДЯ 184 (92,9%) больных получали противоязвенную терапию, из них 67 (33,8%) – антихеликобактерное лечение. Из этих больных, только у 1/5 результаты лечения были оценены путем проведения фиброгастродуоденоскопии и тестов на наличие *H. pylori*. 11 (5,6%) больных были оперированы по поводу повторных перфоративных язв желудка (4) и 12-перстной кишки (7). Сочетание перфорации с другими осложнениями язвенной болезни было отмечено в 6 (3%) случаях, в том числе с гастродуоденальным кровотечением в 1 (0,5%) случае, со стенозом пилорического отдела желудка в 1 (0,5%), с пенетрацией язвы в головку поджелудочной железы и малый сальник в 4 (2%) случаях. По срокам госпитализации с момента перфорации язв больные распределялись следующим образом: поступили до 6 часов после заболевания – 141 (71,2%) больной, с 6 до 12 часов – 15 (7,6%), с 12 до 24 часов – 27 (13,6%), с 24 до 48 часов – 12 (6%) и 3 (1,5%) больных были госпитализированы после 48 часов с начала заболевания.

Клиническая картина шока при поступлении была констатирована у 5,5% больных. Состояние тяжести больных оценивалось по шкале APACHE II, у 75 (37,8%) больных сумма баллов была до 6, у 95 (47,9%) – до 12, у 22 (11,1%) – от 12 до 18 и у 6 (2,8%) больных выше 18 баллов.

Обследование больных проводили в соответствии с принятыми в клинике протоколами [11]. В диагностике ПГДЯ наряду с обзорной рентгенографией органов брюшной полости использовали фиброгастродуоденоскопию, при необходимости повторное рентгенологическое исследование после эндоскопии, ультразвуковое исследование брюшной полости и диагностическую лапароскопию. Последняя была произведена 79,3% больных с ПГДЯ. Определенные затруднения были при диагностике прикрытой перфорации язв (11 больных), диагноз в этих случаях подтверждался при проведении УЗИ и гастродуоденоскопии, в этой группе больных сроки окончательной уточненной диагностики не превышали 3-х часов. У остальных больных диа-

гноз был верифицирован в первые 2 часа с момента госпитализации.

Результаты и обсуждение

Все 198 больных с ПГДЯ оперированы преимущественно в течение первых двух часов после госпитализации. В кратковременной предоперационной подготовке нуждались 22 больных с выраженной интоксикацией, нестабильной гемодинамикой, проявлениями распространенного перитонита, инфекционно-токсического шока. Целевыми показателями подготовки указанных больных считали достижение центрального венозного давления до 8-12 мм рт. ст., среднего артериального давления > 65 мм рт. ст., SvO₂ > 70%, диуреза > 0,5 мл/(кг*ч).

При лечении больных с ПГДЯ были использованы три методики хирургических вмешательств: видеолaparоскопические вмешательства у 117 (59%) больных; комбинированные мини-инвазивные операции – лапароскопическая санация брюшной полости и вмешательства на желудке или 12-перстной кишке из мини-лапаротомного доступа у 29 (14,7%) и операции из классического лапаротомного доступа у 52 (26,3%) больных.

Показания к лапаротомии первично были установлены у 8 больных с распространенным перитонитом в тяжелом состоянии с показателем по APACHE II > 18 баллов и более, при поздней госпитализации (более 24 часов с начала заболевания). Еще 44 (28%) больным потребовалась лапаротомия в процессе диагностической лапароскопии, в том числе в 37 случаях по поводу разлитого перитонита с множественными абдоминальными процессами, в 2-х случаях ввиду больших размеров перфоративного отверстия, в 4-х – из-за прорезывания швов, выраженной инфильтрации тканей и в 1-м случае из-за анатомических особенностей (локализация язвы на задней стенке желудка. Из указанных 44 больных только у 8 планировалась видеолaparоскопическая операция, и конверсия к лапаротомии при лапароскопии составила 5,09 %, а у остальных 36 больных лапароскопия была диагностической для оценки распространенности перитонита.

По литературным данным, частота конверсии к лапаротомии составляет до 28,5%, в среднем около 12,4% [7,22]. Конверсия показана при технических трудностях наложения швов на перфоративное отверстие, при трудной доступности язвы и при больших размерах перфоративного отверстия (>10 мм) [14,22]. При размерах перфоративного отверстия более 10 мм [22] использование оментопластики может ограничить необходимость конверсии.

Во время оперативных вмешательств прикрытая перфорация выявлена у 11 (5,5%) больных, местный перитонит – у 29 (4,6%), диффузный – у 32 (16,1%) и разлитой – у 126 (63,6%) больных. По клиническим критериям, реактивная фаза перитонита установлена у 47 (23,7%), токсическая – у 142 (71,7%) и терминальная фаза у 9 (4,5%) больных.

Лапароскопические операции при ПГДЯ возможны у большинства больных. В нашей клинике они выполнены 146 (73,6%) больным, в том числе комбинированные с ушиванием язв из мини-лапаротомного доступа у 29 (14,6%) больных.

Противопоказанием к лапароскопическим вмешательствам при ПГДЯ мы считали крайне тяжелое состояние больных (сумма баллов по шкале APACHE>18), терминальная фаза перитонита, разлитой перитонит с множественными абдоминальными абсцессами, необходимость в интубации и декомпрессии кишечника, разлитой перитонит на фоне перенесенных операций на органах брюшной полости. Дополнительными объективными критериями оценки возможности выполнения лапароскопии, с нашей точки зрения, являются степень выраженности синдрома интраабдоминальной гипертензии и уровень абдоминального перфузионного давления (определяется как разница между средним артериальным и внутрибрюшным давлением). Критическими являются повышение внутрибрюшного давления > 20 мм рт. и абдоминального перфузионного давления < 65 мм рт.ст. [12].

Литературные данные также свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода при выборе лапароскопических способов, которые предпочтительно использовать у компенсированных больных [18,19,23]. Обычно используют шкалу J. Voeu [15,17,20], которая показывает сумму факторов риска, таких, как наличие шока, наличие или отсутствие 3-4-й степеней анестезиологического риска по классификации ASA, давность заболевания с момента перфорации. Считают, что наиболее безопасно выполнение лапароскопических операций при сумме баллов по шкале Voeu 0-1 [16,21].

При комбинированных мини-инвазивных операциях вначале выполняли лапароскопическую санацию брюшной полости, далее из мини-лапаротомного доступа выполняли ушивание перфоративного отверстия. Данный вариант операций использовали при технических сложностях лапароскопического ушивания, больших размерах перфоративной язвы, выраженных инфильтративных

изменениях вокруг перфоративного отверстия, аномалиях органов, затрудненном доступе для ушивания и при наличии сочетанных осложнений (перфорация + кровотечение, или перфорация + стеноз и др.). В соответствии с классификацией И.И. Кирсанова с соавт. [7] I степень перфоративной язвы (диаметр перфоративного отверстия < 2 мм) была у 4 (2%) больных, II степень (диаметр 2-5 мм) – у 96 (48,5%), III степень (диаметр 5-10 мм) – у 75 (37,8%) и IV степень (диаметр > 10 мм) – у 22 (11,1%) больных. Тактические вопросы при выборе методов лечения были сформулированы еще 20 лет назад D. Feliciano в 1992 г., спустя 10 лет S. Lago с соавт. [17] в этот перечень вопросов включили вопрос выбора открытого или лапароскопического способов оперативного вмешательства. Необходимо отметить, что за последние 10 лет, в связи с широким внедрением мини-инвазивных технологий ряд вопросов, поставленных D. Feliciano, особенно об использовании радикальных противоязвенных операций, не являются столь актуальными.

В нашей клинике, ушивание перфоративного отверстия выполнено 191 (96,5%) больному, ушивание в сочетании с проксимальной селективной ваготомией – 5 (2,5%) и резекция желудка 2-м (1%) больным. При ушивании чаще использовали однорядные швы викрилом (88-46%), двухрядные швы (71-38,7%), реже использовали ушивание с наложением двухрядных швов с иссечением язвы (18-9,4%) и двухрядных швов с оментопластикой (11-5,7%).

Однорядные швы использовали при малых размерах перфоративного отверстия I-II степеней и отсутствии выраженных воспалительных изменений вокруг язвы. Двухрядные швы применяли при перфоративных отверстиях III-IV степеней и наличии воспалительных изменений вокруг язвы. Двухрядные швы с оментопластикой использовали при перфоративных отверстиях III-IV степеней с резко выраженными изменениями (воспалительный вал более 10мм), как правило, при лапаротомном или мини-лапаротомном доступах.

Шов с иссечением язвенного дефекта применяли при пилородуоденальной локализации ввиду прорезывания швов, при стенозировании просвета пилоруса или 12-перстной кишки при наложении швов, а также при необходимости пилоропластики (ваготомии).

Резекции желудка были выполнены вынужденно в одном случае при подозрении на малигнизацию язвы желудочной локализации, во втором при наличии гигантской язвы и не-

возможности ушивания перфоративного отверстия.

Послеоперационные осложнения были у 16 (8,1%) больных, из них несостоятельность швов в одном (0,5%) случае, интраабдоминальные абсцессы – в 6 (3,1%), нагноение операционных ран в 9 (4,5%) случаях. После лапароскопического ушивания и санации, несостоятельность швов возникла в 2-х случаях, после лапаротомии – в 4-х случаях. Нагноения ран в основном возникли после открытых операций (8), в одном случае после мини-лапаротомии.

Послеоперационная летальность в исследованной группе составила 4,5% (9 больных). Причиной неблагоприятных результатов были септический шок, некупированный разлитой перитонит, полиорганная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии. Все умершие были оперированы из классического лапаротомного доступа в состоянии шока по поводу разлитого перитонита и с интраабдоминальными абсцессами. Все они бы-

ли госпитализированы позже 24 часов с начала заболевания, а 3 больных – позже 48 часов.

Заключение

ПГДЯ остаются одними из частых форм острой абдоминальной патологии без четкой тенденции снижения летальности.

Одним из основных резервов улучшения результатов лечения является сокращение доли поздней госпитализации больных.

При соответствующих обоснованных показаниях основным способом хирургического лечения является ушивание перфоративного отверстия, и при этом предпочтение следует отдавать видеолaparоскопическим вмешательствам.

Высокая частота рецидивов язвенной болезни после ушивания и повторных перфораций свидетельствует о необходимости пересмотра тактических подходов при выборе способа хирургического лечения у резистентных к консервативной терапии больных и у лиц с низким комплаенсом в пользу радикальных противоязвенных оперативных вмешательств.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Виль Мамитович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-54-57. E-mail: timervil@yandex.ru.

Мехдиев Джамалядин Иса-оглы – д.м.н., профессор, зав. отделением гнойной хирургии ГБУЗ РБ БСМП г. Уфы. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел.: 8(347)255-44-17.

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., доцент кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timerSh@yandex.ru.

Габидуллин Ильдар Радикович – ординатор отделения общей хирургии и колопроктологии ГБУЗ РБ БСМП г. Уфы. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел./факс: 8(347)255-44-17.

Абдуллин Рашид Салаватович – хирург отделения абдоминальной хирургии ГБУЗ РБ БСМП г. Уфы. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. Тел./факс: 8(347)255-78-26.

Хисамутдинова Регина Ильдаровна – аспирант кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-44-17.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулаев, Э.Г. О возможности применения эндовидеохирургии и малоинвазивных методик при перфоративных гастродуоденальных язвах / Э.Г. Абдулаев, В.В. Феденко, Г.В. Ходос // Эндоскопическая хирургия. – 2002. – №5. – С.54-58.
2. Гостищев В.К. Перфоративные гастродуоденальные язвы: взгляд на проблему/ В.К. Гостищев, М.А. Евсеев, Р.А. Головин// Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.13, № 25. – С. 3-7.
3. Грацианская, А.Н. Helicobacter pylori-инфекция: взгляд из Европы/ Грацианская А.Н. // I Doktor. – 2013. – № 4. – С. 6-10.
4. Ермолов, А.С. Экстренная хирургическая помощь в Москве при острых заболеваниях органов брюшной полости/ А.С. Ермолов, Н.А. Карасев, А.П. Турко // Хирургия. – 2009. – №8. – С. 4-10.
5. Избасаров, Ж. Лапароскопическое ушивание перфоративных гастродуоденальных язв / Ж. Избасаров // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – №2. – С. 15-17.
6. Клиническая хирургия: национальное руководство / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т.2. – С. 298-316.
7. Кирсанов, И.И. Видеолaparоскопия при прободной язве желудка и 12-перстной кишки/ И.И. Кирсанов, А.А. Гуляев, Г.В. Пахомова // Эндоскопическая хирургия. – 2010. – № 1. – С. 8-12.
8. Савельев, В.И. Клиническая хирургия: национальное руководство/ В.С. Савельев, А.И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т.2. – 832 с.
9. Лапароскопическое лечение перфоративных гастродуоденальных язв/ Кудрявцев П.В.[и др.]// Эндоскопическая хирургия. – 2013. – №1. – С. 3-11.
10. Панцырев, Ю.М. Хирургическое лечение осложненной язвенной болезни / Ю.М. Панцырев, А.И. Михалев, Е.Д. Федоров // 50 лекций по хирургии / под ред. В.С. Савельева. – М., 2003. – С.248-258.
11. Тимербулатов, В.М. Рекомендуются протоколы оказания неотложной хирургической помощи населению. /В.М. Тимербулатов. – Уфа, 2008. – 75 с.
12. Тимербулатов, В.М. Миниинвазивные технологии в экстренной абдоминальной хирургии: некоторые организационные и клинические аспекты/ В.М. Тимербулатов, Р.Б. Сагитов, Ш.В. Тимербулатов // Эндоскопическая хирургия. – 2010. – №5. – С.63-66.
13. Ширинов З.Т. Хирургическое лечение заболеваний оперированного желудка/ З.Т. Ширинов, Ф.С. Курбанов, С.А. Домрачев // Хирургия. – 2005. – №6. – С. 37-41.
14. Agresta, F. The laparoscopic approach in abdominal emergencies: has the attitude changed? A single-center review of a 15-year experience / F. Agresta, G. Maziarro, L.F. Ciardo // Surg. Endosc. – 2008. – Vol. 22. – P. 1255-1262.
15. Boey, J. Perforated duodenal ulcers/ J. Boey, J. Wong // World J. Surg. – 1987. – Vol. 11. – P. 319-324.

16. Katkhouda N. Laparoscopic repair of perforated duodenal ulcers: outcome and efficacy in 30 consecutive patients/ Katkhouda N., Marov E., Mason R.J. // Arch. Surg. – 1999. – Vol. 134. – P. 845-848.
17. Lagoo S. The sixth decision perforated duodenal ulcer/ Lagoo S., McMahon R.L., Kakihara M. // JSLS. – 2002. – Vol. 6. – P. 359-368.
18. Lau H. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer: a metaanalysis/ Lau H. // Surg. Endosc. – 2004. – Vol. 18. – P. 1013-1021.
19. Lau H. A randomized comparison of acute phase response and endotoxemia in patients with perforated peptic ulcers receiving laparoscopic or open patch repair/ Lau H., Lo S.Y., Ng E.K. // Am. J. Surg. – 1998. – Vol. 175. – P. 325-327.
20. Lohsiriwat V. Perforated peptic ulcer: clinical presentation, surgical outcomes and the rativemorality and mortality/ Lohsiriwat V., Prapassirivirakul S., Lohsiriwat D. // World J. Surg. – 2009. – Vol. 33. – P. 80-85/
21. Lunevicius R. Systematic review comparing laparoscopic and open repair for perforated peptic ulcer/ Lunevicius R., Morkevicius M. // Bz. J. surg. – 2005. – Vol. 92. – P. 1195-1207.
22. Marietta J.O. Laparoscopic correction of perforated peptic ulcer: first choice? A review of literature/ Marietta J.O., Bertleff E., Lange J.F. // Surg. Endosc. – 2010. – Vol. 24. – № 6. – P. 1231-1239.
23. Schein M. Schein's common sense emergency abdominal surgery/ Schein M. // пер. с англ. и ред. Б.Д. Савчук. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 272 с.
24. Sin W.T. Routine use of laparoscopic repair for perforated peptic ulcer/ Sin W.T., Chan C.H., Law B.K. // Br. J. Surg. – 2004. – Vol. 91. – P. 319-324.

УДК 617.55-089.844

© Коллектив авторов, 2015

В.М. Тимербулатов, И.М. Уразбахтин, Ш.В. Тимербулатов, Р.Б. Сагитов, Р.А. Смыр
ВИЗУАЛИЗАЦИЯ И ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ
В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Представлены результаты комплексного обследования 124 больных с острым нарушением мезентериального кровообращения и 5 больных, перенесших операции на толстой кишке. Обследование больных с нарушением мезентериального кровообращения включало инструментальные, лучевые, эндоскопические, лабораторные методы исследования. В указанном комплексе использован разработанный новый способ исследования – видеомониторирование органов брюшной полости при помощи микровидеокамеры, установленной в силиконовой трубке в зоне «хирургического интереса» брюшной полости. Использование данного метода позволило осуществлять наблюдение за состоянием органов в круглосуточном или нужном режиме, своевременно диагностировать возникшие осложнения основного заболевания или оперативного вмешательства. Особую ценность этот метод представляет для оценки состояния кишечника при его неокклюзионной ишемии.

Ключевые слова: острое нарушение мезентериального кровообращения, ишемия кишечника, несостоятельность анастомоза, видеомониторирование.

V.M. Timerbulatov, I.M. Urazbakhtin, Sh.V. Timerbulatov, R.B. Sagitov, R.A. Smyr
VISUALIZATION AND OBJECTIFICATION
OF DIAGNOSIS IN ABDOMINAL SURGERY

The article presents the results of a comprehensive survey of 124 patients with acute disorder of mesenteric blood circulation and 5 patients who underwent surgery on the colon. Examination of patients with impaired mesenteric circulation included instrumental, radiological, endoscopic and laboratory research methods. Within this complex a new method of study was used – video monitoring of the abdominal cavity using micro video camera, mounted in a silicone tube in the area of "surgical interest" of the abdominal cavity. The method allowed to monitor the condition of the organs within round the clock or the required mode, to diagnose the complications of the underlying disease or surgical intervention. This method is of particular value in assessment the state of the intestine in case of reocclusion ischemia.

Key words: acute impairment of mesenteric blood circulation, ischemic bowel, anastomosis failure, video monitoring.

Оценка течения послеоперационного периода основывается на рутинных методах клинического и лабораторного исследований и в первую очередь связана с субъективными ощущениями больного. Дополнительные инструментальные, лучевые и другие методы исследования используются в зависимости от заболевания, характера и объема оперативного вмешательства через определенные промежутки времени в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями. В настоящее время не существует общепринятого понятия «нормальный послеоперационный период» и не предложены его критерии. К информативным и объективным методам исследования в более ранний послеоперационный

период или по требованию в более поздние сроки прибегают при подозрении на возникшие осложнения.

Кроме того, большую сложность для диагностики представляют различные ишемические повреждения (нарушения) кишечника как во время операции, так и в послеоперационном периоде. В клинической практике оценка кровообращения основывается на субъективном анализе хирургом и эндоскопистом цвета, блеска серозной оболочки, пульсации брыжеечных сосудов, перистальтических сокращений, характера выпота в брюшной полости [9,13]. Объективная же оценка жизнеспособности тканей органов должна основываться на исследовании регионарного

кровотока и микролимфоциркуляции, иметь количественное выражение и высокую точность. Под острой ишемией понимают резкое ухудшение (неполная ишемия) или полное прекращение (полная, тотальная ишемия) всех трех основных функций локального кровообращения: доставки в ткани кислорода, субстратов окисления и удаления из ткани продуктов тканевого метаболизма [1]. В экстренной абдоминальной хирургии серьезную сложность представляют диагностика и выбор рационального метода лечения острого нарушения мезентериального кровообращения (ОНМК), осложнений оперативных вмешательств (несостоятельность анастомозов, ишемические нарушения в зоне анастомозирования, низведения различных отделов кишечника), динамическое наблюдение за состоянием кишечника при консервативном лечении (тромбозис) и невыраженной ишемии (неполная ишемия). Особого внимания требуют больные с неокклюзионной интестинальной ишемией, когда при ультразвуковой доплерографии и ангиографии нарушения проходимости сосудов брыжейки кишечника не выявляются. Показатели летальности при ОНМК и несостоятельности межкишечных анастомозов остаются высокими и колеблются от 30 до 75% и более [9,12].

До настоящего времени после резекции кишечника или неясности степени ишемии при выполнении гибридных рентгеноэндоваскулярных вмешательств при ОНМК иногда прибегают к программированным релапаротомиям для ревизии кишечника и области реконструкции мезентериальных сосудов [2,7,9,12,14,18,20]. Релапаротомия для данного контингента тяжелых больных является дополнительной травмой, а для определенной части больных непереносимой. Летальность после релапаротомии достигает 56,3% [12]. Вследствие неадекватной оценки жизнеспособности кишечника некроз прогрессирует у каждого второго больного [12].

В исследованиях также было показано, что летальность после резекции кишечника без восстановления магистрального кровотока и программированной релапаротомии снизилась до 20% в отличие от группы больных, перенесших релапаротомию, при которой она составила 65% [16].

В развитии несостоятельности межкишечных анастомозов большое значение имеют нарушение кровообращения в брыжеечных сосудах и расстройства в микроциркуляторном русле стенки кишки [5,10]. Существенную роль в микроциркуляторных нару-

шениях играет внутрибрюшная гипертензия [4,5,8,15]. Следствием последней может быть тромбоз мелких сосудов с развитием ишемии кишечной стенки [3], а при внутрибрюшном давлении >25 мм рт. ст. наступает выраженная ишемия стенки кишки с транслокацией бактерий и токсинов в мезентериальный кровоток и лимфатические сосуды [11,15].

Материал и методы

Под нашим наблюдением в течение последних 10 лет находилось 124 больных с ОНМК и 5 больных, оперированных по поводу заболеваний толстой кишки. В процессе обследования больных с ОНМК у 70 был установлен абдоминальный ишемический синдром (невыраженная, неполная ишемия) преимущественно по типу преходящей ишемической атаки, в 11 случаях во время диагностической лапароскопии выявлена тотальная гангрена кишечника. 43-м больным были выполнены резекции различных отделов кишечника или рентгеноэндоваскулярные вмешательства. Средний возраст больных с ОНМК составил $67,5 \pm 4,5$ года, женщин было 66,1%, мужчин – 33,9%.

Из 5 оперированных больных 3-м была выполнена низкая передняя резекция прямой кишки, 2-м – левосторонняя гемиколэктомия по поводу рака толстой кишки. Обследование проводилось в соответствии со стандартами для больных со злокачественными новообразованиями толстой кишки. Обследование больных с ОНМК проводили в соответствии с принятым в нашей клинике диагностическим алгоритмом, включающем пред- и послеоперационные этапы (см. рисунок).

Задачами на диагностическом этапе явились: уточнение наличия и характера (окклюзионная, неокклюзионная ишемия), степени распространенности ишемии, выраженности интраабдоминальной гипертензии. Интраоперационно определяли степень выраженности и распространенности ишемии, необходимость и объем хирургического или иного вида вмешательства (рентгеноэндоваскулярного, непосредственно на мезентериальных сосудах). В послеоперационном периоде проводились диагностика осложнений, контроль за состоянием оставшейся части кишечника, диагностика продолженной или прогрессирующей ишемии, мониторинг интраабдоминального давления.

На этапе диагностики последовательно проводили следующие методы исследования: определяли уровень лактата в крови, pH слизистой оболочки желудка, проводили ультразвуковую доплерографию висцеральных ветвей

брюшной аорты, определяли уровень внутрибрюшного давления, исследовали показатели коагулограммы, Д-димеры крови. При неясном диагнозе и невозможности исключения других острых хирургических заболеваний для уточнения степени и распространенности ишемии кишечника выполняли диагностическую лапароскопию, которую при необходимости дополняли интраоперационной лазерной флоуметрией. Для динамического наблюдения в послеоперационном периоде – проведения видеомониторирования брюшной полости – в зону сомнительных участков кишечника подводили гибкую полихлорвиниловую трубку диаметром 10 мм. В послеоперационном периоде проводили исследования уровня лактата в крови, внутрибрюшного давления, рН. Исследования последнего проводили при помощи эндоскопического рН-метрического зонда и ацидогастрометра АГМ-ОЗ (Россия), внутрибрюшное давление определяли путем измерения давления в мочевом пузыре аппаратом фирмы «Spielberg» (Германия), микроциркуляцию стенки кишки определяли лазерным анализатором капиллярного кровотока ЛАКК-02 (Россия).



Рис. Последовательность методов исследования на этапе диагностики и в послеоперационном периоде

Результаты и обсуждение

Видеомониторирование брюшной полости осуществляли по разработанному нами способу (патент РФ №2480137). После завершения диагностической лапароскопии или основного этапа оперативного вмешательства в «зону хирургического интереса» устанавливали устройство, имеющее силиконовую гибкую трубку, на рабочем конце которой размещена миниатюрная видеокамера с источником света, соединенная с дисплеем на проти-

воположном конце трубки. Силиконовую трубку устанавливали свободно в нужную область поверх петель кишечника, выводили через отдельный прокол брюшной стенки и фиксировали к коже.

По мере необходимости в послеоперационном периоде, для осмотра органов брюшной полости через канал трубки шприцем вводили воздух. Следует отметить, что в этой группе больных на этапе диагностики при ультразвуковом доплеровском исследовании и ангиографии окклюзионные поражения брыжеечных сосудов не были выявлены, и последующее видеомониторирование позволило выявить прогрессирование ишемических нарушений и подтвердить диагноз неокклюзионной ишемии кишечника.

Чувствительность диагностической лапароскопии среди общего числа больных с ОНМК составила 94,3%, а с учетом сомнительных результатов у 21 больного из группы больных с диагнозом абдоминальный ишемический синдром существенно ниже – 83,07%. Эти результаты свидетельствуют о необходимости комплексного инструментального, лабораторного, лучевого обследования и мониторинга. Так, чувствительным и достоверным методом установления наличия и выраженности ишемии является определение уровня лактата в крови. Как известно, молочная кислота (лактат) является точным маркером кислородной недостаточности, и ее накопление в сыворотке крови свидетельствует о недостаточной оксигенации тканей кислородом [19, 21]. Повышение уровня лактата отражает серьезную циркуляторную недостаточность и является важным показателем перфузии [6]. На этапе диагностики содержание лактата у больных с ОНМК, по нашим данным, составило $8,5 \pm 2,6$ ммоль/л (в норме – $1,38 \pm 0,3$ ммоль/л), при благоприятном течении послеоперационного периода уровень лактата снижается через 24 часа после операции, нормализуется на 6-7-е сутки. При сохранении ишемии или ее прогрессировании, осложненном течении послеоперационного периода, внутрибрюшной гипертензии лактат удерживается на постоянно высоком уровне (5-6 ммоль/л). При неосложненном течении послеоперационного периода внутрибрюшное давление не превышает 15 мм рт. ст., к концу первой недели стабилизируется на уровне 10-12 мм рт. ст. Концентрацию Д-димеров определяли на этапе диагностики и при прогрессировании ишемии кишечника. После устранения причины ишемии и резекции кишечника данный показатель не определялся. Дополнительным методом оценки ишемии кишечника было измерение показателя

pHi (значение выше 6,2). В настоящее время установлено, что спланхическая ишемия не распознается при традиционном системном кислородном мониторинге, и оценка адекватности тканевой оксигенации в спланхической области производится методом желудочной или кишечной тонометрии с определением pHi слизистой оболочки желудка [6].

В сомнительных случаях (во время лапароскопии и при неполной ишемии) уточняющим методом была лазерная доплеровская флоуметрия, которая дает интегральную информацию по большому числу эритроцитов ($\approx 3,4 \times 10^4$), одновременно находящихся в зондируемом объеме тканей, регистрируемый сигнал характеризует кровоток в микрососудах в объеме 1-1,5 мм³ ткани. Оценка микроциркуляции основана на определении величины показателя микроциркуляции (ПМ). При отсутствии ишемии показатель ПМ в среднем составил $33,9 \pm 1,2$, при наличии ишемии – $21,8 \pm 1,2$, при выраженной ишемии – менее 10-15. Важно оценить распространенность ишемии на протяжении сегмента кишки. На протяжении 10-12 см от краев выраженной ишемии микроциркуляция часто остается низкой, а восстановление отмечается на протяжении только 15 см от зоны ишемии. Это важно знать для выбора объема резекции при хирургическом лечении.

Всего видеомониторирование проведено 69 больным, из них 43 – после различных вариантов резекции кишечника (36 человек) и рентгеноэндоваскулярных вмешательств (7 человек), 21 больному с абдоминальным ишемическим синдромом и 5 больным, опериро-

ванным по поводу рака толстой кишки. Показаниями для видеомониторирования в последней группе больных было наличие сомнений в жизнеспособности низведенной проксимальной части толстой кишки. У одного больного на третьи сутки диагностирован краевой некроз низведенной сигмовидной кишки при низкой передней резекции без перитонита. Произведены релапаротомия, трансверзостомия и дренирование малого таза. Из 43 больных после резекции кишечника и рентгеноэндоваскулярных вмешательств у 5 в процессе видеомониторирования были выявлены прогрессирование ишемии или несостоятельность межкишечного анастомоза, всем больным была выполнена повторная резекция.

В заключение следует отметить, что диагностика ишемических повреждений кишечника требует проведения комплекса инструментальных, эндоскопических, лучевых, лабораторных методов исследования. Такой же подход требуется и в послеоперационном периоде с проведением исследований в динамике. Включение в алгоритм наблюдения в послеоперационном периоде, на этапе уточнения диагноза видеомониторирования с помощью разработанного нами устройства позволяет существенно повысить эффективность диагностики течения заболевания и возникших осложнений. Видеомониторирование является эффективной альтернативой программной релапаротомии и контрольно – динамической лапароскопии. Его проведение не требует обезболивания и может проводиться круглосуточно и по требованию.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Виль Мамилович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-54-57. E-mail: timervil@yandex.ru.

Уразбахтин Ильяд Мидхатович – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел/факс: 8(347)255-54-57.

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., доцент кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timerSh@yandex.ru.

Сагитов Равиль Борисович – д.м.н., доцент кафедры хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел/факс: 8(347)255-54-57.

Смыр Руслан Александрович – к.м.н., старший ординатор хирургического отделения Республиканской больницы Республики Абхазия. Адрес: 384900, Республика Абхазия, г. Сухум, ул. Эшба, 164. E-mail: Rus_smyr@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биленко, М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения лечения). – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
2. Давыдов, Ю.А. Инфаркт кишечника и хроническая мезентериальная ишемия. – М.: Медицина. – 1997. – 208 с.
3. Роль внутрибрюшного давления в ургентной хирургии / В.Ф. Зубрицкий [и др.] // Материалы межд. науч.-практ. конф., посвящ. 300-летию ГКВГ им. Н.Н. Бурденко «Ведущий многопрофильный госпиталь страны: основные функции, достижения и направления развития». – М., 2006. – С. 49.
4. Синдром внутрибрюшной гипертензии у больных с деструктивными формами панкреатита / В.Ф. Зубрицкий [и др.] // Хирургия. – 2007. – №1. – С. 29-32.
5. Особенности формирования энтероэнтероанастомоза в условиях перитонита / В.Ф. Зубрицкий [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 12. – С. 25-28.
6. Кирячков, Ю.Ю. Системный регионарный транспорт кислорода: значение, возможности диагностики, интенсивная терапия / Ю.Ю. Кирячков, Я.М. Хмелевский // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – №3. – С. 42-47.
7. Покровский А.В., Юдин В.И. Острая мезентериальная непроходимость. Клиническая ангиология: руководство. – М.: Медицина, 2004. – Т.2. – С. 626-645.

8. Савин, Ю.Н. Является ли внутрибрюшная гипертензия причиной полиорганной недостаточности при деструктивном панкреатите? / Ю.Н. Савин, В.Ф. Зубрицкий, И.С. Осипов // Военно-медицинский журнал. – 2006. – №1. – С. 26-30.
9. Савельев, В.С., Спиридонов, В.И., Болдин, Б.В. Острые нарушения мезентериального кровообращения. Инфаркт кишечника. Руководство по неотложной хирургии. – М.: Триада Х. – 2005. – С. 281-302.
10. Савельев, В.С. Хирургическое лечение перитонита / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, И.А. Ерюхин // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 2. – С. 7-10.
11. Синдром внутриполостной гипертензии в хирургической клинике / В.М. Тимербулатов [и др.] // Вестник Российской АМН. – 2009. – № 2. – С. 10-12.
12. Программированные релапаротомии в лечении острой окклюзии верхней брыжеечной артерии / А.И. Хрипун [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 12. – С. 34-37.
13. Чернов, В.Н., Велик, Б.М. Патогенез, клиническое течение и лечение острой непроходимости кишечника // Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. – Волгоград. 2000. – С. 232-233.
14. Bower Ö.N. Acute and chronic arterial mesenteric ischemia In: Hallet Jr. I. Wed. Comprehensive vascular and endovascular surgery. Mosby. – 2004. – P. 285-292.
15. Diebel L.N., Dulchavsky S.A., Wilson R.F. Effect of increased intra abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. J. Trauma. – 1992. Jul; 33(1). – P. 45-48.
16. Kaminsky O., Yampolski I., Aranovich D. Does a second - look operation improve survival in patients with peritonitis due to acute mesenteric ischemia? A five - year retrospective experience. World. J. Surg. – 2005. – Vol. 29. – №5. – P. 645-648.
17. Ko Y.T. Small bowel obstruction sonographic evaluation / Y.T. Ko, J.H. Jim, D.H. Lee et al. // Radiology – 1993. – Vol.188, №3. – P. 649-653.
18. Kougias P., Lau D., El Sayed H.F. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. J. Vasc. Surg. – 2007. – Vol. 46, №3. – P. 467-474.
19. Kruse J.A., Zaidi S.A., Carlson R.W. Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. Am. J. Med. – 1987. – Vol. 83. – P. 77-82.
20. Yanar H., Taviloglu K., Ertekin C. Planned second-look laparoscopy in the management of acute mesenteric ischemia. World. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – P. 3350-3353.
21. Waxman K., Nolan L.S., Shoemaker W.C. Sequential perioperative lactate determinations. Crit. Care. Med. – 1982. – Vol. 30. – P. 96-99.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 515.322

© Коллектив авторов, 2015

Н.Б. Демина, М.Н. Анурова, Н. Алаа, В.В. Смирнов, А.И. Бардаков

ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА РАСТВОРИМОСТЬ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИМБИРЯ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

В последние десятилетия ведутся активные исследования в направлении повышения растворимости гидрофобных фармацевтических субстанций. Одним из простых технологических решений этой проблемы является солюбилизация. В статье приведены данные по изучению растворимости экстракта имбиря в присутствии вспомогательных веществ – солюбилизаторов. Для определения степени растворения экстракта использовали спектрофотометрию. Показано, что растворимость возрастает с ростом доли солюбилизатора и с увеличением длительности перемешивания раствора. Наибольшую солюбилизирующую способность показал матричный полимер, состоящий из полиэтиленгликоля 6000, винилкапролактама и винилацетата. На основании полученных результатов его следует считать наиболее перспективным для дальнейших исследований по разработке лекарственной формы.

Ключевые слова: растворимость, солюбилизация, экстракт имбиря.

N.B. Diomina, M.N. Anurova, N. Alaa, V.V. Smirnov, A.I. Bardakov

EFFECT OF EXCIPIENTS ON THE SOLUBILITY OF DRY EXTRACT OF GINGER

During recent decades active research are being carried out on the problem of improvement the solubility of hydrophobic pharmaceutical ingredients. One of the simple technological solutions for this problem is solubilization. The article presents the data about solubility of ginger extract with presence of special excipients – solubilizers. To determine the solubilization of extract spectrophotometry was used. It is shown, that the solubility increases with increasing proportion of solubilizer and prolonged duration of solution stir. The greatest solubilizing ability was obtained with the matrix polymer of polyethylene glycol 6000, vinylcaprolactam and vinyl acetate. The obtained results allow to consider this method as the most promising for further development of medicinal forms.

Key words: solubility, solubilization, ginger extract.

Из всех фармацевтических субстанций в настоящее время 30% относятся ко II классу (низкая растворимость, высокая проницаемость) биофармацевтической классификационной системы (БКС) и 10 % – к IV классу (низкая растворимость, низкая проницаемость). Это означает, что 40% лекарственных средств, применяемых в практической медицине, имеют низкую растворимость. Среди новых разработок доля таких веществ еще выше. Согласно оценкам научных исследований более чем 90% фармацевтических субстанций в недалеком будущем будут иметь низкую растворимость. Причиной этого является тот факт, что применяемые методы компьютерного скрининга активных ингредиентов в большей мере поддерживают разработку липофильных субстанций, вследствие того, что они особенно хорошо взаимодействуют с необходимым участком организма. Однако чем более липофильно вещество, тем оно меньше растворяется в водной среде организма. А следовательно, скорее всего демонстрирует низкую биологическую доступность. Поэтому в настоящее время актуализируются разработки, посвященные технологии повышения растворимости гидрофобных субстанций [5].

В последние десятилетия в этом направлении ведутся активные исследования.

Разработаны различные способы повышения растворимости, такие как получение соединений включения, твердых дисперсий, сокристаллов и др. Большинство из них заключаются в дополнительной обработке гидрофобных субстанций перед включением в лекарственную форму с помощью специфических технологий и оборудования. Одним из простых технологических решений проблемы недостаточной растворимости является солюбилизация. С этой целью в состав лекарственной формы вводят солюбилизирующие агенты, образующие водорастворимые структуры с лекарственными веществами [1,3].

Целью настоящего исследования являлось изучение возможности повышения растворимости сухого экстракта имбиря с помощью используемых в фармации солюбилизаторов.

Материал и методы

Объектом исследования явился стандартизованный сухой экстракт имбиря лекарственного (СЭИЛ), содержащий 5% гингеролов (Naturex S.A, Франция).

Для повышения растворимости экстракта в работе использовали солюбилизаторы: растворимый поливинилпирролидон Kollidon 25, матричный полимер, состоящий из полиэтиленгликоля 6000, винилкапролактама и винилацетата Soluplus®, синтетический сопо-

лимер этиленоксида и пропиленоксида (полосамер) Kolliphor® P 188.

Растворы экстракта и вспомогательных веществ (ВВ) солюбилизаторов в фосфатном буфере с pH 7,5 в различных соотношениях получали перемешиванием с помощью магнитной мешалки в течение 1, 6 и 12 часов.

Количество растворившегося экстракта определяли прямой спектрофотометрией на спектрофотометре Analytik Jena «Specord 250» (Германия) в кювете толщиной слоя 1 см при длине волны 280 ± 2 нм [3]. Предварительно установлено отсутствие адсорбции растворами вспомогательных веществ.

Статистическую обработку результатов проводили согласно ГФ XI изд. (вып.1, с.199) с помощью пакета Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и обсуждение

Имбирь лекарственный обладает широким спектром фармакологического действия, он включен во многие зарубежные фармакопеи [2]. Основными ингредиентами биологически активного комплекса растения считаются фенольные соединения, которые, как известно, относятся к ограниченно растворимым в воде веществам.

По мнению производителей, растворимые марки коллидона способны улучшать растворимость субстанций в воде за счет образования растворимых в воде комплексов и солюбилизации. Так, в работе Ф. Бюлера [1] показано увеличение растворимости резерпина практически в 2 раза в результате простого смешивания с коллидоном 30 в соотношении 1 : 3.

Синтетический сополимер этиленоксида и пропиленоксида (полосамер) Kolliphor®P188 применяется в фармацевтической технологии как увлажняющий агент в качестве эмульгатора и солюбилизатора. Kolliphor® P 188 и рекомендуется для подготовки твердых дисперсий и улучшения растворимости низкорастворимых активных субстанций в твердых пероральных лекарственных формах [6].

Soluplus® представляет собой матричный полимер, состоящий из полиэтиленгликоля 6000, винилкапролактама и винилацетата. Он разработан для солюбилизации плохо растворимых фармацевтических субстанций и подходит для экструзии горячего расплава. Однако, по мнению производителя, его можно также применять в обычных процессах с целью использования его солюбилизационных свойств [7].

Экспериментальные результаты изучения влияния вспомогательных веществ на растворимость СЭИЛ в фосфатном буфере с pH 7,5 приведены на рис. 1, 2, 3. Принимая во

внимание предположение о возможном влиянии времени на протекание процесса солюбилизации, концентрацию растворившегося СЭИЛ определяли через 1 час, 6 часов и 12 часов от начала опыта.



Рис. 1. Зависимость растворимости СЭИЛ в фосфатном буфере с pH 7,5 от количества солюбилизаторов при растворении в течение 1 часа

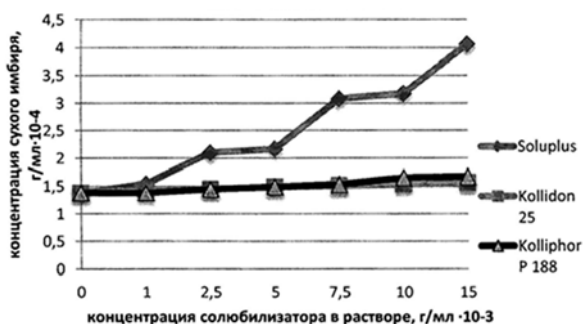


Рис. 2. Зависимость растворимости СЭИЛ в фосфатном буфере с pH 7,5 от количества солюбилизаторов при растворении в течение 6 часов

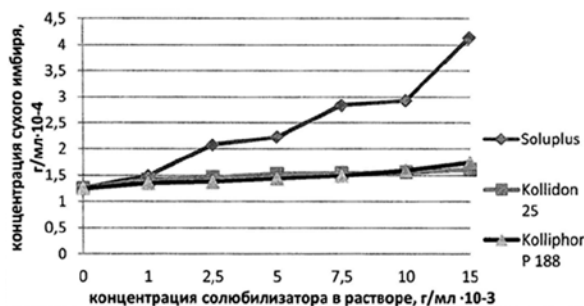


Рис. 3. Зависимость растворимости соединений СЭИЛ в фосфатном буфере с pH 7,5 от количества солюбилизаторов при растворении в течение 12 часов

Показано, что Kollidon 25 и Kolliphor® P 188 практически не влияют на растворимость экстракта на начальных этапах эксперимента. Наилучшие результаты эти вещества показали при большом массовом соотношении СЭИЛ : ВВ, равном 1 : 15. В течение 12 часов эксперимента растворимость СЭИЛ повышалась медленно, достигнув $125,4 \pm 2,8$ % для смесей с Kollidon 25 и $139,2 \pm 3,3$ % для смесей с Kolliphor® P 188.

Soluplus® показал более высокую солюбилизующую способность. Уже через 1 час при соотношении СЭИЛ : ВВ, равном 1 : 2,5, растворимость экстракта увеличилась до $119,31 \pm 3,2$ % и достигла $166,4 \pm 3,7$ % в течение 12 часов. При максимальном соотношении

СЭИЛ : ВВ, равном 1 : 15, эти цифры составили 252,41±2,5 % и 331,2±4,0% соответственно.

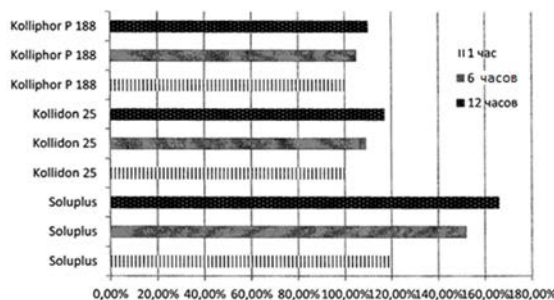


Рис. 4. Влияние вспомогательных веществ на растворимость экстракта имбиря в фосфатном буфере после перемешивания в течение 1 часа при массовом соотношении ЭИ : ВВ, равном 1 : 2,5

Кривые растворимости СЭИЛ в присутствии изученных ВВ носили одинаковый ха-

рактер, что видно из данных рис. 1, 2, 3. Во всех случаях растворимость возрастала по мере увеличения доли солюбилизатора и при увеличении длительности перемешивания раствора. Последнее демонстрирует диаграмма, представленная на рис. 4.

Заключение

На основании полученных результатов наиболее перспективным для дальнейших исследований по разработке лекарственной формы СЭИЛ следует считать Soluplus®, поскольку в ряду изученных вспомогательных веществ его солюбилизующая способность выше при наименьшем массовом соотношении СЭИЛ : ВВ.

Сведения об авторах статьи:

Демина Наталья Борисовна – д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8. E-mail: diomina.nb@yandex.ru

Анурова Мария Николаевна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8. Тел./факс: 8(495)614-09-00. E-mail: amn25@yandex.ru.

Алаа Надер – аспирант кафедры фармацевтической технологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8. Тел./факс: 8(495)614-09-00. E-mail: alaanader13@hotmail.com.

Смирнов Валерий Валериевич – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8. E-mail: vall@mail.mipt.ru.

Бардаков Александр Иванович – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бюлер, Ф. Коллидон. Поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности: пер. с англ. / под ред. К.В. Алексеева. – 2001. – 310с.
2. Вальчихина, О.Ю. Корневище имбиря как перспективное растительное сырье для создания лекарственных средств / Вальчихина О.Ю., Демина Н.Б., Надер А. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – № 4. – С. 62-70.
3. Определение биологически активных веществ в сухом экстракте имбиря лекарственного (*Zingiber officinale* Roscoe) / О.Ю. Щепочкина [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – № 2 (3). – С. 86-90.
4. Hsu CH. Micellar solubilization of some poorly soluble antidiabetic drugs / Hsu CH, Cui Z, Mumper RJ, Jay M. // AAPS PharmSciTech. – 2008. – Vol. 9 (2). – P. 939-943.
5. Benet L. Predicting drug absorption and the effects of food on oral bioavailability / Benet L., C.-Y. Wu // Bulletin Technique Gattefosse 99. – 2006. – P. 9-16.
6. Kolliphor™ P Grades / Technical Information. – BASF, June 2013. – 8 p.
7. Shaikat Ali. Soluplus® – The Solid Solution Opening New Doors in Solubilization. – BASF, 2010. – 8 p.

УДК 615.454.124

© Коллектив авторов, 2015

Р.М. Габитов, Ф.Х. Кильдияров, В.А. Катаев, Р.Ф. Кильдияров ИССЛЕДОВАНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЗАЩИТНЫХ МАЗЕЙ НА ОСНОВЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИЭТИЛЕНА ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

В процессе переработки полимерных материалов происходит их деформирование, сопровождающееся структурными превращениями и изменением реологических свойств полимеров. Показано, что значения реологических характеристик мазевых композиций различного состава при различных температурах и напряжениях сдвига дают возможность применять научно обоснованные методы расчета технологических режимов переработки компонентов мазей, прогнозировать оптимальные условия технологии получения. Для решения поставленной задачи использовали пленкообразующую мазевую основу и мазь с полисорбом МП. Исследования реологических характеристик проводили с использованием программируемого ротационного вискозиметра Брукфильд DV-11+PRO. Изучение температурной зависимости вязкости исследуемых мазевых композиций показало, что с увеличением температуры показатели вязкости уменьшаются, что связано с изменением связи между структурой низкомолекулярного полиэтилена и другими компонентами основы. Установлена обратная пропорциональная зависимость значений эффективной вязкости от значений скорости сдвига во всем интервале скоростей. Исследуемые образцы основы и мази имеют неодинаковые значения вязкости при одновременном существенном различии скоростей сдвига. При введении в состав основы полисорба МП наблюдается существенное увеличение вязкости в более узком диапазоне изменения скоростей сдвига.

Ключевые слова: дерматозы, низкомолекулярный полиэтилен, защитная мазь, скорость сдвига, напряжение сдвига, вязкость.

R.M. Gabitov, F.Kh. Kildiyarov, V.A. Kataev, R.F. Kildiyarov
**INVESTIGATION OF RHEOLOGICAL PROPERTIES OF PROTECTIVE
 OINTMENTS ON THE BASIS OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT POLYETHYLENE**

During polymeric materials processing their deformation occurs, which is accompanied by structural transformations and change in rheological properties of polymers. It is shown, that the values of rheological characteristics of ointment compositions of different structure, obtained at different temperatures and shear stresses, enable to apply evidence-based methods of calculation of technological modes of processing ointment components, to predict the optimal conditions for synthesis technology. To achieve the task a film-forming ointment base and ointment with POLYSORB MP. The study of rheological characteristics was carried out using a programmable rotation Brookfield viscometer DV-11+PRO. The study of temperature dependence of viscosity of ointment compositions showed that with increasing temperature the viscosity decreases, due to the changing relationship between the structure of low-molecular-weight polyethylene and the other components of the framework. The inverse relationship in the values of effective viscosity from the values of the shear rate over the whole range of speeds was established. The studied samples of the foundations and ointments have different values of viscosity with a significant difference of shear rates. When POLYSORB MP was introduced into the composition framework, there was a significant increase of viscosity in a narrower range of shear rates.

Key words: dermatoses, low molecular weight polyethylene, protective ointment, shear rate, shear stress, viscosity.

Актуальной проблемой современной дерматологии является профессиональная патология кожи, обусловленная различными производственными факторами и условиями труда. При контактах с агрессивными средами самыми важными являются максимально надежная защита от них, равно как и быстрое удаление их с поверхности кожи с последующей нейтрализацией действия. К агрессивным средам, оказывающим в производственных условиях неблагоприятное воздействие на кожу, относятся: ядовитые технические жидкости органической природы, минеральные кислоты и щелочи, соли тяжелых металлов, полимерные материалы. Современный ассортимент защитных средств для незащищенных участков кожи на фармацевтическом рынке ограничен косметическими кремами для защиты кожи рук в быту от моющих средств, растворителей, ядохимикатов. Таким образом, высокая заболеваемость профессиональными дерматозами и отсутствие современных дерматопротекторов обуславливают необходимость проведения новых исследований в области создания защитных средств для кожи [4].

Реологическими свойствами, характеризующими процесс течения систем, являются вязкость, напряжение и скорость сдвига. В случае несжимаемых материалов, которыми являются большинство дисперсных систем, основной характеристикой можно считать деформацию сдвига. Остальные деформации являются различными комбинациями деформаций сдвига [5]. В соответствии с концепцией реологии – науки о деформации и течении различных тел – к структурно-механическим свойствам мазей относятся: пластичность, структурная вязкость и тиксотропность, определение которых может служить объективным контролем качества лекарственных форм при производстве и хранении [2].

При получении мазевых композиций на основе полимерных материалов основное значение имеют процессы течения в условиях

сдвиговых деформаций. При любом способе получения существует взаимосвязь между температурой, давлением сжатия, приложенным напряжением, с одной стороны, и вязкостью и другими свойствами полимеров – с другой. Поэтому изучение влияния вышеперечисленных факторов является актуальным при моделировании мазей на основе низкомолекулярного полиэтилена.

Целью исследования явилось изучение реологических свойств основ и мазей защитного действия на основе низкомолекулярного полиэтилена (НМПЭ).

Материал и методы

Для получения мази защитного действия использовали низкомолекулярный полиэтилен (НМПЭ) (ТУ 0-05-18-3782), натрий карбоксиметилцеллюлозу (Na-KMЦ) (УСР XXII), эмульгатор Т-2 (ТУ 18/17/05/-76), глицерин медицинский (ФС 42-2202-84), воду очищенную (ФС 42-2619-89), полисорб МП (ФСП 42-0333-17-11-01).

Реологические свойства основы и мази защитного действия исследовали на программируемом ротационном вискозиметре Брукфильда DV-11+PRO (Германия).

Результаты и обсуждение

Ранее проведенными исследованиями были определены рациональные составы мазевой основы и мази защитного действия [1]. Для исследования структурно-механических свойств были изучены модельные образцы мази защитного действия (образец 2) и мазевой основы (образец 1). Составы представлены в табл.1.

Известно, что большинство мазей под влиянием механических сил ведут себя как упругие тела, обладающие обратимой деформацией. При этом с изменением условий, в том числе деформирующей силы (напряжения сдвига), скорости течения (градиента скорости сдвига), физико-химической природы веществ, температуры, степени гомогенизации и других переменных факторов, изменяется и

вязкость мазей, гелей в довольно широких пределах [3].

Таблица 1

Составы исследуемых модельных образцов мази и основы

Образцы исследования	Состав модельных образцов
Образец 1	Na-КМЦ 3,0 НМПЭ 9,0 Эмульгатор Т-2 0,9 Глицерин 10,0 Вода очищенная до 100,0
Образец 2	Na-КМЦ 3,0 НМПЭ 9,0 Эмульгатор Т-2 0,9 Глицерин 10,0 Полисорб ПМ 1,0 Вода очищенная до 100,0

В связи с этим для нас представлял интерес изучение реологических показателей образцов мазевой основы (образец 1) и защитной мази с полисорбом МП (образец 2) (табл.1). Исследования проводили на базе ГУП «Институт нефтехимпереработки» РБ. Значения показателей напряжения сдвига и значения вязкости получали автоматически в соответствии с программой вискозиметра для каждой скорости вращения цилиндра (S-28).

В табл. 2 и 3 представлена зависимость вязкости исследуемых мазевой основы и мази от изменения температуры.

Таблица 2

Изменение вязкости мазевой основы в зависимости от температуры

Скорость, об/мин	Вязкость, сПз	Температура, °С	Шпиндель
10	15600	20	S 28
15	12900	20	S 28
20	11250	20	S 28
30	9218	20	S 28
40	7970	20	S 28
10	12700	25	S 28
15	10833	25	S 28
20	9650	25	S 28
30	8083	25	S 28
40	5606	25	S 28
10	10400	30	S 28
15	8900	30	S 28
20	7850	30	S 28
30	6650	30	S 28
40	5826	30	S 28
10	9050	34	S 28
15	7733	34	S 28
20	6875	34	S 28
30	5860	34	S 28
40	5200	34	S 28
10	7550	40	S 28
15	6433	40	S 28
20	5750	40	S 28
30	4883	40	S 28
40	4313	40	S 28

Таблица 3

Изменение вязкости мази в зависимости от температуры

Скорость, об/мин	Вязкость, сПз	Температура, °С	Шпиндель
2	113000	20	S 28
4	74620	20	S 28
6	59083	20	S 28
8	49600	20	S 28
10	42500	20	S 28
2	92500	25	S 28
4	62000	25	S 28
6	48500	25	S 28
8	40700	25	S 28
10	35990	25	S 28
2	84500	30	S 28
4	56100	30	S 28
6	44000	30	S 28
8	37000	30	S 28
10	32300	30	S 28
2	79000	34	S 28
4	51250	34	S 28
6	39500	34	S 28
8	32300	34	S 28
10	28750	34	S 28
2	68000	40	S 28
4	44000	40	S 28
6	32500	40	S 28
8	27500	40	S 28
10	23700	40	S 28

Как видно из таблиц, значения вязкостей напрямую зависят от температуры и скорости движения цилиндра. С увеличением температуры в пределах от 20°C до 40°C наблюдается значительное изменение вязкости в сторону уменьшения. Введение в состав мазевой основы полисорба МП практически в 7 раз увеличивает вязкость исследуемой мазевой композиции.

Полученные значения для образца мазевой основы и мази защитного действия использовали для построения графиков зависимости средних значений напряжения сдвига и вязкости от градиента приложенной скорости (рис. 1, 2), по которым судили о типе течения системы и о наличии тиксотропных свойств.

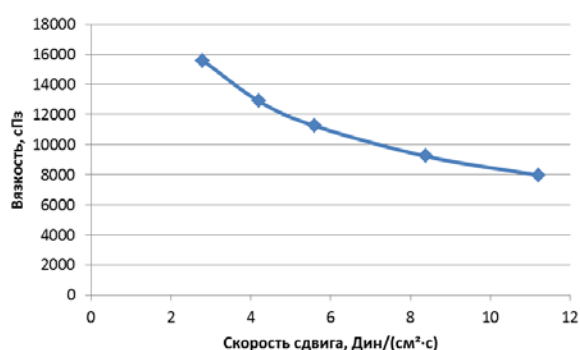


Рис. 1. Зависимость эффективной вязкости от скорости сдвига в образцах основы защитной мази

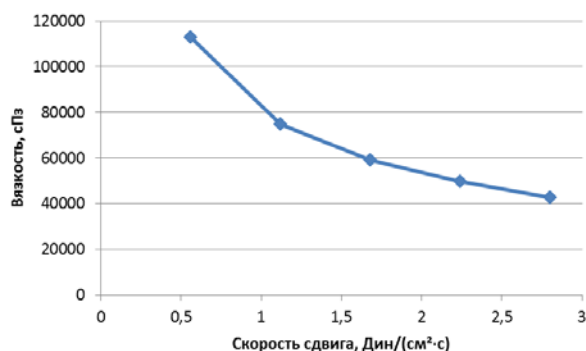


Рис. 2. Зависимость эффективной вязкости от скорости сдвига в образцах мази с полисорбом МП

Как видно из рис.1,2, у всех исследуемых нами образцов основы и мази наблюдается обратно пропорциональная зависимость значений эффективной вязкости от значений скорости сдвига во всем интервале скоростей. Проявление данных свойств обусловлено структурой материала, у которого в состоянии покоя частицы образуют пространственную сетку. Силы, деформирующие ее (силы Ван-дер-Вальса, полярные взаимодействия), ограничивают перемещение объема и придают этому материалу характер твердого тела с бесконечно высокой вязкостью. При наложении внешних сил достаточной интенсивности для преодоления сил, формирующих сетку,

т.е. превышающих порог напряжения сдвига, так называемый «предел текучести», сетка разрушается, элементы объема обратимо занимают новое положение. При увеличении скорости сдвига от низкого до высокого уровня наблюдается резкое снижение вязкости. В технологическом смысле этот эффект имеет большое значение – чем материал быстрее движется по трубопроводу, интенсивнее перемещается или дозируется при получении мазей на производстве, тем существеннее снижается вязкость этого материала. При определенной приложенной силе можно добиться таких технологических параметров, которые позволят «облегчить» их течение, а следовательно, снизить экономические затраты на тот или иной технологический процесс.

Для исследования тиксотропных свойств изучаемых образцов основы и мази мы строили кривые, полученные в результате деформации данных образцов в координатах "скорость сдвига – напряжение сдвига" (рис. 3,4). Полученные кривые образцов основы и мази с полисорбом МП (так называемые реограммы течения) имеют нелинейный характер и описываются линией по «восходящей». «Восходящая» кривая характеризует разрушение и восстановление системы, сохраняющей остаточную деформацию после сильного ослабления структуры под влиянием ранее приложенного напряжения. Наличие «восходящих» кривых (рис. 3,4) указывает на то, что исследуемые образцы основы и мази обладают тиксотропными свойствами. Это значит, что они характеризуются хорошими намазываемостью и способностью к выдавливанию из туб. Данный эффект объясняется тем, что цепные молекулы низкомолекулярного полиэтилена возвращаются к своему начальному неориентированному состоянию, деформированные частицы (капли эмульсии) вновь приобретают первоначальную форму, агрегаты восстанавливаются благодаря броуновскому движению.

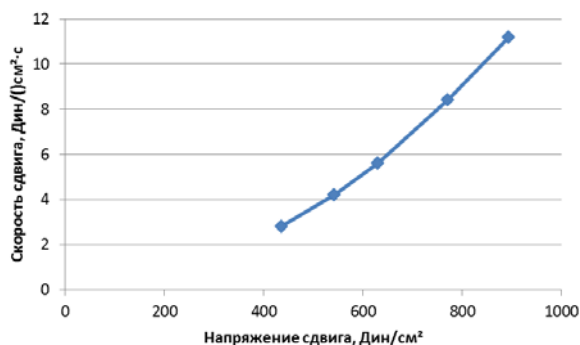


Рис. 3. Реограммы течения образцов основы защитной мази

Дополнительно проводили оценку влияния на реологические свойства изучаемых

образцов введения полисорба МП в мазевую основу.

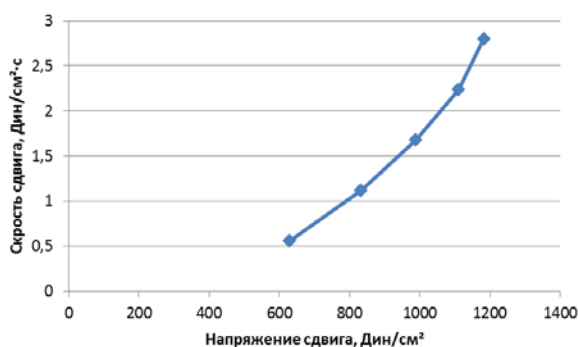


Рис. 4. Реограммы течения образцов защитной мази с полисорбом МП

Оценка проведенных исследований позволила выявить следующее. Согласно рис.1 и 2 исследуемые образцы основы и мази имеют неодинаковые значения вязкости при одновременном существенном различии скоростей

сдвига. Так, у образца 1 (основа мази, изготовленная на основе геля Na-КМЦ и НМПЭ) наблюдается существенное увеличение вязкости в более узком диапазоне изменения скоростей сдвига. При этом максимальные значения вязкости были отмечены у мази, содержащей полисорб МП (образец 2 - 1% полисорба МП на основе геля Na-КМЦ и НМПЭ). Также нами было показано, что введение в состав основы полисорба МП (рис. 3 и 4) оказывает существенное влияние на реологические показатели.

Выводы

Исследуемые мазевая основа и 1 % мазь полисорба МП обладают тиксотропностью, пластичностью и относятся к классу псевдопластичных систем. При этом введение полисорба МП в основу с низкомолекулярным полиэтиленом в концентрации 1% улучшает ее реологические характеристики (увеличивается начальная вязкость и напряжение сдвига).

Сведения об авторах статьи:

Габитов Рустам Мавлитович – директор ГУП «Табигат» РБ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Ст. Кувыкина, 102. Тел./факс: 8(347)252-06-19. E-mail: tabigat@bk.ru.

Кильдияров Фанис Хамидуллович – к. фарм. н., доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)273-61-47. E-mail: dekanat.farm@yandex.ru.

Катаев Валерий Алексеевич – д. фарм. н., профессор, зав. кафедрой послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-62-95. E-mail: centreles@mail.ru.

Кильдияров Ринат Фанисович – студент 1 курса лечебного факультета ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)273-61-47. E-mail: dekanat.farm@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габитов, Р.М. Совершенствование состава защитной мази / Медицинский вестник Башкортостана // Р.М. Габитов, Ф.Х. Кильдияров. – 2014. – № 3. – С 72-74.
2. Кутузова, И.В. Реологические свойства мазей с полиненасыщенными жирными кислотами микробиологического происхождения/ И.В. Кутузова, Ю.В. Степанов, Н.К. Бабанова, А.И. Тенцова // Фармация. – 1991. – Т.40. – С.30-35.
3. Тенцова, А.И. Современные аспекты исследования и производства мазей. / А.И. Тенцова, В.М. Грещкий. – М.: Медицина, 1980. – 192 с.
4. Тютюкова, Н.С. Применение дерматологических средств индивидуальной защиты работников ОАО «Газпром» /Н.С. Тютюкова // Газовая промышленность. – 2007. – № 5. – С.76-79.
5. Урьев, Н.Б. Физико-химические основы технологии дисперсных систем и материалов / Н.Б. Урьев. – М.: Химия, 1988. – 256 с.

УДК 615.076

© Т.Р. Гизатуллин, А.В. Катаев, 2015

Т.Р. Гизатуллин, А.В. Катаев

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА НА ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И НЕЙРОЭТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТРЕССА

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

В статье представлены результаты изучения влияния производных бензимидазола (ПБИМ) на процессы свободнорадикального окисления и нейроэтологические показатели при экспериментальном моделировании посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). В эксперименте изучено влияние калиевой соли 2-[1-(1,1 – диоксотетанил – 3) бензимидазол-2-тио] уксусной кислоты на основные последствия стрессовых расстройств. Экспериментальная часть проводилась на беспородных белых крысах. Установлено выраженное анксиолитическое действие данного химического соединения. При исследовании функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) также выявлено протекторное действие ПБИМ. Двукратное введение препарата в ходе экспериментального моделирования ПТСР привело к ограничению постстрессорной гиперкортикостеронемии, а уровень кортикостерона при этом не достиг контрольных значений. Вместе с тем введение ПБИМ на фоне экспериментального стресса ограничивало интенсивность ключевых свободнорадикальных процессов в головном мозге. Отмечен прирост общей антиокислительной активности, при этом наблюдалась тенденция к уси-

лению интенсивности карбонилирования белков. Исследование продемонстрировало возможность применения производных бензимидазола в качестве анксиолитического и антиоксидантного средств в профилактике комплексной терапии последствий стрессовых состояний.

Ключевые слова: бензимидазол, посттравматическое стрессовое расстройство, конфликтная ситуация, свободнорадикальное окисление.

T.R. Gizatullin, A.V. Kataev

EFFECT OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES ON THE PROCESSES OF FREE RADICAL OXIDATION AND NEURO-ETHOLOGICAL INDICES IN EXPERIMENTAL PTSD MODELING

The article presents the results of studying the effect of the benzimidazole derivatives on the processes of free radical oxidation and neuro-ethological parameters in experimental modeling of posttraumatic stress disorder (PTSD). The experiment studied the influence potassium salt of 2- [1- (1,1 - dioksotietanil - 3) benzimidazole-2-thio] acetic acid on the correction of the main consequences of stress disorders. The experimental part was carried out on mongrel white rats. The study revealed an expressed anxiolytic effect of the chemical compound under investigation. A protective function of benzimidazole derivatives was established in the study of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning. Twofold administering the drug during the experimental simulation of PTSD has restricted post-stress hypercortisolemia and corticosterone level has not reached the reference values. However, the introduction of PBIM amid experimental stress limited the intensity of the key free radical processes in the brain. The study showed a marked increase in total antioxidant activity, while there was a trend to increased intensity of carbonylation of proteins. The study demonstrated the possibility of using benzimidazole derivatives as an anxiolytic and antioxidant agents in the prevention of the effects of combined therapy of stress conditions.

Key words: benzimidazole, posttraumatic stress disorder, conflict situation, free radical oxidation.

Производные бензимидазола (ПБИМ) обладают весьма широким спектром фармакологической активности, такой как психотропная, актопротекторная, противоязвенная, антиишемическая, бронхолитическая, антиаритмическая, противоопухолевая и др. [1,2]. Учитывая достаточно широкий спектр действия производных бензимидазола, а также их прямое антиоксидантное действие, нами этот вид соединений был использован для коррекции патохимических и поведенческих последствий при экспериментальном моделировании посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [3,4].

Целью данного исследования явилось изучение влияния производных бензимидазола на процессы свободнорадикального окисления и на нейроэтологические показатели при экспериментальном моделировании ПТСР.

Материал и методы

С целью экспериментальной фармакологической коррекции основных проявлений ПТСР использовано ПБИМ, обладающее анксиолитическим и антиоксидантным действием: калиевая соль 2-[1-(1,1 – диоксотетанил – 3) бензимидазолил-2-тио] уксусной кислоты (ПБИМ). Опыты проводились на беспородных белых крысах массой 120-180 г. Животные были разбиты на 4 группы (по 10 особей в каждой): 1-я – контроль (интактная), 2-я – ПТСР (контроль без ПБИМ), 3-я – однократное введение ПБИМ (5 мг/кг); 4-я – ПТСР на фоне двукратного введения ПБИМ (5 мг/кг). Исследуемое вещество животным 4-й группы вводили внутривентрально за 30 минут до начала воздействий, а также непосредственно после их окончания. Животные контрольной группы (1-я) и группы ПТСР (2-я) также внутривентрально получали эквивалентное количество

стерильного физиологического раствора натрия хлорида на тех же этапах эксперимента.

Экспериментальное моделирование последствий стресса проводилось с помощью экспонирования хищника. Крысы содержались в специально изготовленных прозрачных цилиндрах из органического стекла, на которых с внешней стороны также был фиксирован корм для кошек. При этом цилиндры не допускают непосредственного контакта с хищником, но вызывают у грызунов выраженную реакцию страха, обусловленную угрозой жизни и невозможностью ее избежать. В ходе эксперимента, длительность которого составила 31 сутки, животные также дважды подвергались контакту с хищником в специально оборудованной клетке с металлической перегородкой. Первый контакт был произведен в первые сутки эксперимента, а второй спустя 10 дней. Через 20 суток после последнего стрессорного эпизода производилось нейроэтологическое тестирование животных (тест «приподнятый крестообразный лабиринт»), а еще через сутки животных выводили из опыта путем декапитации и осуществляли взятие биоматериала для исследования.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью статистических пакетов «Statgraf» и «Statistica» для Windows.

Результаты и обсуждение

При введении животным ПБИМ в ходе моделирования ПТСР установлено его анксиолитическое действие. Из данных табл. 1 видно, что экспериментальное моделирование ПТСР на фоне введения ПБИМ привело к существенному ограничению основных показателей тревожности животных, регистрируемых в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт».

Показатели, характеризующие пребывание животных 3-й группы в открытых и закрытых рукавах крестообразного лабиринта, находи-

лись на уровне соответствующих значений контрольной группы, животные которой не подвергались стрессорным воздействиям.

Таблица 1

Проявления поведенческих расстройств при экспериментальном моделировании ПТСР на фоне введения ПБИМ (M±m)

Показатель	Контроль (интактная группа)	ПТСР (контроль без ПБИМ)	Однократное введение ПБИМ	ПТСР на фоне двукратного введения ПБИМ
Латентный период захода в открытый рукав, с	8,900±0,767	13,800±1,444*	8,200±0,554	7,200±0,467**
Время пребывания в открытых рукавах, с	284,500±15,115	138,900±14,338*	286,200±10,793	313,100±20,237**
Время пребывания в закрытых рукавах, с	317,100±18,090	461,100±14,338*	313,800±10,793	286,900±20,237**
Число заходов в открытые рукава	6,900±0,433	6,400±0,618	6,800±0,490	7,400±0,581
Число заходов в закрытые рукава	8,200±0,696	8,800±0,929	5,500±0,922*	5,200±0,867**
Число стоек	9,700±0,790	8,900±0,862	9,400±1,352	8,800±0,867
Число выглядываний за пределы лабиринта (исследовательская активность)	9,400±0,792	10,200±1,083	9,100±1,080	8,900±1,622
Количество дефекаций	1,300±0,367	2,900±0,605*	0,900±0,407	2,700±0,517
Индекс тревожности	0,555±0,032	0,633±0,040	0,570±0,024	0,564±0,035

* Статистически значимые отличия от контрольной группы. ** Статистически значимые отличия от группы «ПТСР».

Анксиолитическое действие препарата проявилось и при введении его животным 4-й группы: статистически значимо уменьшилось количество заходов в темные рукава лабиринта. Следует отметить, что исследуемое вещество не оказало существенного влияния на другой важный нейроэтологический показатель – индекс тревожности.

При исследовании функции ГГАС также выявлено протекторное действие ПБИМ. Двукратное введение препарата в ходе экспериментального моделирования ПТСР привело к ограничению постстрессорной гиперкортикостеронемии (табл. 2). Уровень кортикостерона при этом не достиг контрольных значений.

Таблица 2

Содержание адренокортикотропного гормона и кортикостерона в сыворотке крови при экспериментальном моделировании ПТСР на фоне введения ПБИМ

Показатель	Контроль (интактная группа)	ПТСР (контроль без ПБИМ)	Однократное введение ПБИМ	ПТСР на фоне двукратного введения ПБИМ
Кортикостерон, нмоль/л	446,34±49,393	224,933±35,264*	505,636±45,427*	322,733±25,934**
АКТГ, пг/мл	121,483±19,86	100,973±6,771	122,692±20,453	114,870±17,460

* Статистически значимые отличия от контрольной группы. ** Статистически значимые отличия от группы «ПТСР».

Введение ПБИМ интактным животным привело к статистически значимому повышению содержания кортикостерона в крови животных. Данный эффект может быть связан с неспецифической активацией ГГАС вследствие введения препарата. Следует отметить, что подобного рода фармакологические эффекты характерны для многих адаптогенов и иммуномодуляторов.

Считается, что именно неспецифическая активация ГГАС лежит в основе повышения неспецифической сопротивляемости организма к широкому спектру вредных воздействий физической, химической и биологической природы при использовании данной группы препаратов. С точки зрения физиологии нейроэндокринной системы, адаптивный эффект в данном случае будет связан с так называемым препаративным действием глюкокортикостероидных гормонов, заблаговременная секреция которых позволяет сформировать основу адаптивных процессов на клеточном уровне, как бы подготавливая организм к воздействию стрессора.

Таким образом, дестабилизация ГГАС с последующим стойким гипокортицизмом, являющаяся основой для соматических осложнений ПТСР, существенно ограничивается на фоне введения ПБИМ.

В следующей серии экспериментов были воспроизведены основные проявления окислительного стресса, характерные для экспериментального ПТСР. Были выявлены увеличение содержания нитротирозина в сыворотке крови и прирост уровня карбонилированных белков. Антиоксидантные эффекты ПБИМ, продемонстрированные ранее в опытах *in vitro* [2], подтверждены и в экспериментах *in vivo*. Несмотря на тенденцию к прооксидантным сдвигам, выявленным в крови интактных животных при введении ПБИМ (статистически незначимое увеличение продукции перекиси водорода), препарат существенно ограничивал уровни карбонилированных белков и нитротирозина при экспериментальном моделировании ПТСР (табл. 3).

Как было показано выше, основным проявлением окислительного стресса при экспериментальном моделировании ПТСР на уровне

ЦНС является так называемый нитрозативный стресс с одновременным усилением липопероксидации. Введение ПБИМ на фоне эксперимен-

тального стресса позволило ограничить интенсивность ключевых свободнорадикальных процессов в головном мозге (табл. 4).

Таблица 3

Проявления окислительного стресса в головном мозге при экспериментальном моделировании ПТСР на фоне введения ПБИМ ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (интактная группа)	ПТСР (контроль без ПБИМ)	Однократное введение ПБИМ	ПТСР на фоне двукратного введения ПБИМ
Интенсивность генерации АФК	0,306 $\pm$ 0,024	0,303 $\pm$ 0,020	0,324 $\pm$ 0,021	0,318 $\pm$ 0,021
Сульфгидрильные группы белков	1,941 $\pm$ 0,169	1,764 $\pm$ 0,095	1,938 $\pm$ 0,137	1,939 $\pm$ 0,190
Общая антиокислительная активность	2,432 $\pm$ 0,332	2,741 $\pm$ 0,428	2,424 $\pm$ 0,320	2,217 $\pm$ 0,265
Нитротирозин, нмоль/л	4,959 $\pm$ 0,829	7,264 $\pm$ 0,960*	4,873 $\pm$ 0,812	5,184 $\pm$ 0,868**
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл	0,114 $\pm$ 0,015	0,140 $\pm$ 0,021	0,112 $\pm$ 0,016	0,118 $\pm$ 0,017
Перекиси, мкмоль/л	198,539 $\pm$ 33,809	263,388 $\pm$ 19,179*	210,667 $\pm$ 30,103	203,270 $\pm$ 37,443**
Продукты ПОЛ, нмоль/образец	2,418 $\pm$ 0,339	2,247 $\pm$ 0,473	2,439 $\pm$ 0,382	2,486 $\pm$ 0,421
Карбонилированные белки, пмоль/мг	79,217 $\pm$ 10,105	200,341 $\pm$ 28,146*	74,637 $\pm$ 8,508	97,231 $\pm$ 10,266**
Продукты окисления белков (АОРР), мкмоль/л	56,705 $\pm$ 7,285	61,367 $\pm$ 7,634	55,086 $\pm$ 6,484	56,146 $\pm$ 8,262

* Статистически значимые отличия от контрольной группы. ** Статистически значимые отличия от группы «ПТСР».

Прежде всего следует отметить существенный прирост общей антиокислительной активности в головном мозге при введении препарата животным 3-й группы. При этом другие исследованные показатели не претерпели статистически значимых изменений (табл. 4). Следовательно, ПБИМ оказывает антиоксидантный эффект, регистрируемый и на уровне ЦНС. Более того, при экспериментальном моделировании ПТСР на фоне введения ПБИМ наблюдался еще более выраженный прирост общей антиокислительной ак-

тивности в гомогенатах головного мозга, превосходящий соответствующий показатель контрольной группы в 5,5 раза. Возможно, именно ПБИМ-индуцированная активация антиоксидантной защиты в ЦНС является причиной существенного ограничения липопероксидации при моделировании ПТСР на фоне введения препарата: уровень продуктов ПОЛ в 4-й группе животных (ПТСР на фоне двукратного введения ПБИМ) был существенно ниже соответствующего показателя 2-й группы животных (ПТСР) (табл. 4).

Таблица 4

Проявления окислительного стресса в головном мозге при экспериментальном моделировании ПТСР на фоне введения ПБИМ ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (интактная группа)	ПТСР (контроль без ПБИМ)	Однократное введение ПБИМ	ПТСР на фоне двукратного введения ПБИМ
К (интенсивность генерации АФК)	0,214 $\pm$ 0,023	0,233 $\pm$ 0,029	0,209 $\pm$ 0,016	0,248 $\pm$ 0,034
Сульфгидрильные группы белков	1,732 $\pm$ 0,411	2,204 $\pm$ 0,151	1,558 $\pm$ 0,202	3,552 $\pm$ 0,510
Общая антиокислительная активность	1,499 $\pm$ 0,104	2,554 $\pm$ 0,281*	3,144 $\pm$ 0,397*	8,262 $\pm$ 1,144**
Нитротирозин, нмоль/л	3,159 $\pm$ 0,407	5,230 $\pm$ 0,571*	3,526 $\pm$ 0,537	6,790 $\pm$ 0,511
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл	0,244 $\pm$ 0,035	0,221 $\pm$ 0,043	0,180 $\pm$ 0,019	0,253 $\pm$ 0,054
Перекиси, мкмоль/л	173,363 $\pm$ 34,673	248,672 $\pm$ 32,936*	186,849 $\pm$ 51,454	424,131 $\pm$ 49,728**
Продукты ПОЛ, нмоль/образец	2,430 $\pm$ 0,226	6,424 $\pm$ 1,573*	2,373 $\pm$ 0,234	3,725 $\pm$ 0,691**
Карбонилированные белки, пмоль/мг	68,437 $\pm$ 8,572	61,267 $\pm$ 10,428	59,470 $\pm$ 8,081	75,491 $\pm$ 10,814
Продукты окисления белков (АОРР), мкмоль/л	44,683 $\pm$ 7,376	51,386 $\pm$ 8,221	54,769 $\pm$ 7,878	39,181 $\pm$ 6,984

* Статистически значимые отличия от контрольной группы. ** Статистически значимые отличия от группы «ПТСР».

Однако, исходя из полученных данных, нельзя считать антиоксидантный эффект ПБИМ в ЦНС однозначно доказанным. Несмотря на существенное ограничение прироста продуктов ПОЛ, введение ПБИМ на фоне ПТСР не уменьшило содержание битирозина, а генерация пероксида при этом увеличилась в 1,7 раза. При этом отмечена статистически незначимая тенденция к усилению интенсивности карбонилирования белков. Таким образом, моделирование ПТСР на фоне введения ПБИМ позволяет существенно ограничить процессы ПОЛ в ЦНС. При этом попытка

фармакологической коррекции окислительного стресса в ЦНС не привела к снижению уровня нитрозативного стресса.

Заключение

Данные исследования свидетельствуют о целесообразности использования ПБИМ в качестве анксиолитического и антиоксидантного средств в профилактике комплексной терапии последствий боевого стресса, с одной стороны, и необходимости продолжения экспериментальной работы, направленной на поиск оптимальных схем фармакологической коррекции ПТСР с помощью ПБИМ – с другой.

Сведения об авторах статьи:

Гизатуллин Тагир Рафаилович – к.м.н., доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 273-61-45.
Катаев Антон Валерьевич – аспирант ЦНИЛ ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347) 273-61-45.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катаев, А.В. Исследование воздействия производных бензимидазола на процессы свободнорадикального окисления/ А.В. Катаев, Т.Р. Гизатуллин, Р.Р. Фархутдинов//Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 204-206.
2. Катаев, В.А. Синтез и иммуномодулирующая активность 1-(тиетанил-3)бензимидазолов/ В.А. Катаев, Р.Ф. Садыков, Ф.А. Халиуллин, С.В. //Химико-фармацевтический журнал. – 1996. – № 7. – С.22-24.
3. Малышев, И.Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 992-1006.
4. Jones D. Radical-free biology of oxidative stress // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2008. – V. 295. – С. 849. – С. 868.

УДК 615.256.55:632.938-026.86

© Р.М. Катаева, 2015

Р.М. Катаева

ВЛИЯНИЕ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНУЮ МОДИФИКАЦИЮ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Потребность в препаратах простагландинового ряда с заданными терапевтическими свойствами и область их применения постоянно увеличиваются, что обуславливает появление новых лекарственных средств на основе синтетических аналогов простагландинов. Исследуемое вещество, 11-дезоксимизопропростол, проявляет утеротоническую, противовоспалительную, иммуностимулирующую и гепатопротекторную активности, которые отчасти могут быть объяснены наличием антиоксидантных свойств.

Экспериментальная работа проведена на нелинейных белых крысах. Исследуемое вещество животным вводили внутривенно в дозе 2,0 мг/кг ежедневно в течение четырнадцати суток. Взятие крови производилось при выведении животных из эксперимента на первые, третьи, седьмые, десятые и четырнадцатые сутки эксперимента. В плазме крови определялось содержание продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о способности 11-дезоксимизопропостола влиять на процессы свободнорадикального окисления. Динамика изменений содержания продуктов свободнорадикального окисления в плазме крови при курсовом введении препарата свидетельствует о транзитной активации свободнорадикального окисления с последующим ограничением.

Ключевые слова: простагландины, 11-дезоксимизопропростол, антиоксиданты, свободнорадикальное окисление.

R.M. Kataeva

THE INFLUENCE OF 11-DEOXYMISOPROSTOL ON LIPID PEROXIDATION AND OXIDATIVE MODIFICATION OF BLOOD PLASMA PROTEINS

The need for drugs of prostaglandin series with the desired therapeutic properties and their applications are constantly increasing, which leads to the emergence of new drugs based on synthetic prostaglandin analogues. The test substance, 11-deoxymisoprostol, exhibits uterotonic, anti-ulcer, anti-inflammatory, hepatoprotective and immunopotentiating activity, which may partly be explained by the presence of antioxidant properties.

The experimental work was carried out on non-linear white rats. The test substance was administered to the animals intravenously in a dose of 2.0 mg / kg daily for fourteen days. Blood was taken when the animals were moved of from the experiment on the first, third, seventh, tenth and fourteenth day of the experiment. In the blood plasma the content of lipid peroxidation products and oxidative modification of proteins were determined.

The results of the study indicate the ability of 11-deoxymisoprostol to influence on the processes of free radical oxidation. Dynamics of changes in the content of free radical oxidation products in plasma at the course introduction of the drug indicates a transient activation of free radical oxidation with subsequent restriction.

Key words: prostaglandins, 11 - deoxymisoprostol, antioxidants, free radical oxidation.

Простагландины (ПГ) – производные эссенциальных жирных кислот, синтезируемые из арахидоновой кислоты в различных типах клеток, обладающие широким спектром активности [14]. Природные ПГ малоустойчивы в организме и при использовании их в качестве лекарственных средств обладают множеством побочных эффектов. Потребность в препаратах простагландинового ряда с заданными терапевтическими свойствами и минимальными побочными эффектами, а также область их применения постоянно увеличиваются,

что обуславливает появление новых лекарственных средств на основе синтетических аналогов ПГ.

Исследуемое вещество 11-дезоксимизопропростол – этиловый эфир (±)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина Е1 (11-ДМП) – обладает доказанной утеротонической активностью. Описан ряд и других видов активности 11-ДМП [2,4-7]. Многие эффекты, в частности противовоспалительный, противовоспалительный, иммуностимулирующий и гепатопротекторный, могут быть объяснены антиок-

сидантными свойствами вещества. Но конкретные механизмы антиоксидантных эффектов 11-ДМП по-прежнему неизвестны. Между тем известно, что природные ПГ и их синтетические аналоги при определенных условиях обладают как про-, так и антиоксидантной активностью *in vivo* [10,11].

Цель исследования – интегральная оценка про- и антиоксидантных эффектов 11-дезоксимизопростола при внутрижелудочном введении.

Материал и методы

Экспериментальная работа проведена на нелинейных белых крысах (самцы и самки массой 180 – 220 г). Животных распределяли по группам, используя при рандомизации в качестве основного критерия массу тела (отклонение значений массы тела в пределах группы не более 10%). Количество животных в каждой экспериментальной группе – 14 (7 самок и 7 самцов). Введение препарата производили внутрижелудочно в дозе 2,0 мг/кг ежедневно в течение 14 суток. Режим введения выбран исходя из особенностей фармакокинетики препарата. Животные из групп негативного контроля получали 1% крахмальный гель (плацебо). Взятие биологического материала (кровь) производилось при выведении животных из эксперимента на первые, третьи, седьмые, десятые и четырнадцатые сутки эксперимента. Таким образом, было сформировано 6 экспериментальных групп (n=14).

Исследуемое вещество животным вводили в форме суспензии в крахмальном геле, приготовленной непосредственно перед введением. Для приготовления суспензии таблетки, содержащие 11-ДМП (ИОХ УНЦ РАН, г. Уфа, Россия) растирали в ступке до однородного порошка. Животные из групп нега-

тивного контроля получали 1% крахмальный гель (плацебо).

В плазме крови определялись содержание первичных, вторичных [9] и конечных [8] продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и уровень спонтанной и металл-катализируемой окислительной модификации белков (ОМБ) [1].

Результаты обрабатывались общепринятыми методами вариационной статистики и выражались в виде среднеарифметической (М) и ее стандартной ошибки (m). Применялся критерий непараметрической статистики Манна-Уитни (U). Обработка полученных данных производилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлено, что 11-ДМП при курсовом внутрижелудочном введении способен влиять на уровень продуктов свободнорадикального окисления в крови (рис. 1, см. таблицу).

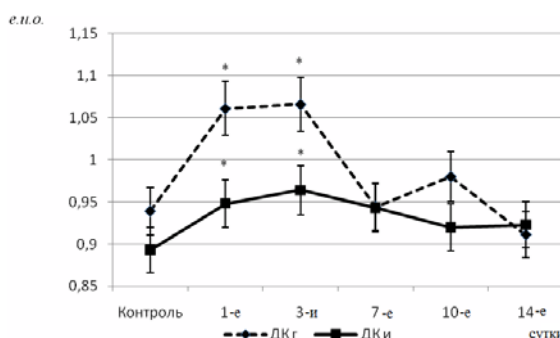


Рис. 1. Содержание первичных продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови животных при введении 11-ДМП

Примечание. ДК г и ДК и – гептан- и изопропанол – растворимые диеновые конъюгаты. Содержание продуктов ПОЛ выражено в единицах индекса окисления. * Статистически значимые отличия от контрольных значений.

Таблица

Содержание молекулярных продуктов ПОЛ и карбонилированных белков в плазме крови животных при введении 11-дезоксимизопростола

Показатель	Контроль	11-ДМП (2,0 мг/кг)				
		1-е сут.	3-е сут.	7-е сут.	10-е сут.	14-е сут.
Кетодиены и сопряженные триены (гептановая фаза)	0,433±0,056	0,480±0,044	0,369±0,052	0,404±0,048	0,348±0,039	0,350±0,033
Шиффовы основания (гептановая фаза)	0,006±0,001	0,006±0,001	0,006±0,001	0,005±0,001	0,006±0,001	0,006±0,001
Кетодиены и сопряженные триены (изопропанольная фаза)	0,347±0,046	0,283±0,023	0,348±0,048	0,384±0,038	0,313±0,036	0,362±0,042
Шиффовы основания (изопропанольная фаза)	0,005±0,001	0,006±0,001	0,006±0,001	0,007±0,001	0,007±0,001	0,007±0,001
АКДФГ, мкмоль/г	7,127±1,016	8,057±0,778	8,197±1,230	10,662±0,926*	10,604±0,957*	8,417±0,912
АКДФГ, мкмоль/г (индукция Fe ²⁺ /H ₂ O ₂)	13,121±1,902	15,099±1,729	16,764±2,889	17,737±1,501*	16,801±1,486	15,562±1,917

Примечание. Содержание продуктов ПОЛ выражено в единицах индекса окисления. АКДФГ – алифатические кетондинитрофенилгидразоны. * Статистически значимые отличия от контрольных значений.

Уже через 24 часа после введения 11-ДМП было выявлено увеличение содержания в плазме крови первичных продуктов липопероксидации. Относительно высоким уровень

первичных продуктов ПОЛ оставался вплоть до третьих суток введения 11-ДМП, после чего (10- и 14-е сутки) данный показатель снизился до контрольных значений.

Следует отметить, что содержание вторичных и конечных продуктов липопероксидации не претерпело при этом статистически значимых изменений в сравнении с соответствующими показателями контрольной группы животных (см. таблицу). Таким образом, при курсовом внутрижелудочном введении 11-ДМП выявлена транзиторная активация перекисного окисления липидов.

Одновременно с восстановлением контрольного уровня продуктов липопероксидации наблюдалось усиление карбонилирования (окислительной модификации) белков плазмы крови (рис. 2).

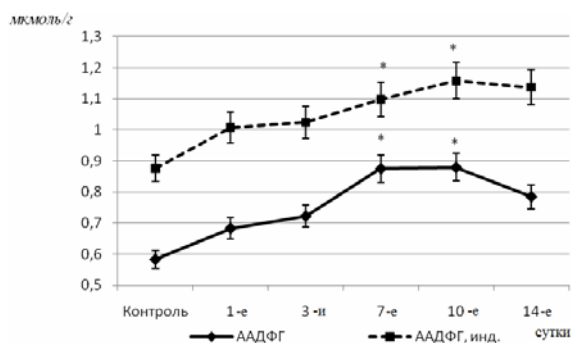


Рис. 2. Уровень окислительной модификации белков в плазме крови животных при введении 11-ДМП

Примечание. ААДФГ – алифатические альдегиддинитрофенилгидразоны. ААДФГ, инд. – алифатические альдегиддинитрофенилгидразоны при индукции $\text{Fe}^{2+} / \text{H}_2\text{O}_2$ (металл – катализируемая ОМБ). * Статистически значимые отличия от контрольных значений.

Показатели как спонтанной, так и металлкатализируемой ОМБ статистически значимо превышали контрольные значения на 7-е сутки введения 11-ДМП. К 10- и 14-м суткам введения 11-ДМП отмечено постепенное снижение уровня ОМБ (рис. 2). Таким образом, при курсовом внутрижелудочном введении 11-ДМП в течение 14 суток показано постепенное усиление ОМБ с последующей плавной нормализацией.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о способности 11-ДМП влиять на процессы свободнорадикального окисления. Синтетические аналоги простагландин, обладая широчайшим спектром биологи-

ческой активности, в настоящее время все более широко используются в качестве цитопротекторов. Показано, что простагландины во многом реализуют свои протекторные эффекты, влияя как на активность ключевых антиоксидантных (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза), так и прооксидантных (ксантиноксидаза) ферментов, ограничивая тем самым степень повреждения тканей при ишемии – реперфузии почек [13], тонкого кишечника [12], слизистой оболочки желудка [10] и многих других тканей.

Анализируя полученные данные, нельзя сделать однозначного заключения о наличии у 11-ДМП про- или антиоксидантных эффектов, поскольку динамика изменений содержания продуктов свободнорадикального окисления в плазме крови при курсовом введении препарата свидетельствует о транзиторной активации свободнорадикального окисления с последующим ограничением. Весьма вероятно, что первоначальная активация ПОЛ к 7-м суткам была ограничена на стадии диеновой конъюгации (выявлен прирост только первичных продуктов) за счет активации антиоксидантных систем.

Планомерный прирост уровня ОМБ, происходящий при снижении интенсивности ПОЛ, может быть связан со своеобразным «переключением» свободнорадикальной атаки с липидов на белки. Кроме того, известно, что некоторые продукты ПОЛ способны взаимодействовать с белками, вызывая изменения их нативной структуры и функциональной активности. При этом образовавшиеся комплексы могут обладать антиоксидантной активностью. Такие комплексы способны регулировать процессы ПОЛ и ОМБ по механизму отрицательной обратной связи [3]. Поэтому выявленные реципрокные отношения между направленностью изменений содержания продуктов ПОЛ и ОМБ могут быть связаны с взаимодействиями между продуктами свободнорадикального окисления белков и липидов.

Сведения об авторе статьи:

Катаева Роксана Маратовна – аспирант ЦНИЛ ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)273-61-45. E-mail: roksana.kataeva@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян, А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – 104 с.
2. Гастрозащитные свойства аналога простагландина E1 11-дезоксимизопростола и его влияние на уровень сиаловых кислот в ткани желудка при язвенной болезни у крыс / Н.Ж. Басченко, Т.А. Сапожникова, С.Ф. Габдрахманова [и др.] // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2006. – Т. 142, № 1. – С. 451-454.
3. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты / Е.Е. Дубинина. – СПб.: Медицинская пресса, 2006. – 397 с.
4. Изучение иммунотоксичности и аллергенных свойств 11-дезоксимизопростола / Р.М. Катаева, Э.Ф. Аглетдинов, В.А. Катаев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 1938-1941.

5. Простаноиды LXXIV. Противоязвенная активность мизопростол и его 11-дезоксипростанола. Синтез мизопростол / Н.А. Иванова, О.М. Кузнецов, А.М. Шайнурова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1998. – № 11. – С. 12-14.
6. Противоязвенные свойства 11-дезоксимизопростол / Т.А. Сапожникова, Ф.С. Зарудий, Л.Т. Карачурина [и др.] // Экспер. и клин. фармакология. – 2003. – № 1. – С. 16-17.
7. Сапожникова, Т.А. Некоторые биохимические механизмы фармакологической активности 2-дезметоксикарбонил-2-этоксикарбонил-11-дезоксимизопростол: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.04, 14.00.25 / Сапожникова Татьяна Алексеевна. – Уфа, 2004. – 145 с.
8. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов / Е.И. Львовская, И.А. Волчегорский, С.Е. Шемяков, Р.И. Лифшиц // Вопр. мед. химии. – 1991. – Т. 37, № 4. – С. 92-94.
9. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптационных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников, В.Э. Цейликман. – Челябинск, 2000. – 167 с.
10. Ali Khan, M.S. Prostaglandin analogous and antioxidant activity mediated gastroprotective action of *Tabernaemontana divaricata* (L.) R. Br. flower methanolic extract against chemically induced gastric ulcers in rats / M.S. Ali Khan, A.M. Mat Jais, A. Afreen // BioMed. Res. Int. – 2013. – Article ID 185476. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/185476>.
11. Effects of misoprostol on cisplatin-induced renal damage in rats / M.K. Ozer, H. Asci, M. Oncu [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2011. – Vol. 49, № 7. – P. 1556-1559.
12. Pentoxifylline and prostaglandin E1 action on ischemia and reperfusion of small intestine tissue in rats. An immunohistochemical study / J.L. Brasileiro, R.T. Ramalho, R.D. Aydos [et al.] // Acta Cirurg. Brasil. – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 115-119.
13. The protective effects of prostaglandin E1 on lung injury following renal ischemia-reperfusion in rats / F. Oztay, B. Kara-Kisla, N. Orhan [et al.] // Toxicol. Ind. Health. – 2015. – Apr. 16. pii: 0748233715576615. [Epub ahead of print].
14. Yamashita, U. Regulation of Macrophage-Derived Chemokine (MDC/CCL22) Production / U. Yamashita, E. Kuroda // Crit. Rev. Immunol. – 2002. – Vol. 22, – № 2.

УДК 615.9:547.562.33:616.419/36:[612.111.4:577.121.125]-092.9
© Коллектив авторов, 2015

Р.Р. Каримов, И.Р. Габдулхакова, О.В. Самоходова, А.Ф. Каюмова
СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ
И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ЭРИТРОЦИТОВ, КОСТНОГО МОЗГА,
СЫВОРОТКИ КРОВИ И ПЕЧЕНИ
ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ПОЛИХЛОРИРОВАННЫМИ БИФЕНИЛАМИ
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Полихлорированные бифенилы (ПХБ) обладают довольно высокой токсичностью. Опасность ПХБ для здоровья человека заключается прежде всего в том, что они являются мощными факторами подавления иммунитета. Интоксикация ПХБ ведет к поражению нервной системы, почек, печени, провоцирует развитие рака, синдрома истощения, нарушение репродуктивных функций, тератогенез.

Известно, что эритроциты и гепатоциты играют важную роль в неспецифической резистентности организма по отношению к факторам, активирующим свободнорадикальное окисление. В данной работе нами проведено изучение состояния процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной защиты в костном мозге, эритроцитах, плазме крови и печени при подострой интоксикации различными дозами ПХБ в эксперименте. Анализ полученных данных позволяет заключить, что поступление ПХБ в организм крыс приводит к усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клеточных мембранах костного мозга и печени и вызывает в эритроцитах и сыворотке крови истощение компонентов антиоксидантной системы.

Ключевые слова: полихлорированные бифенилы, эритроциты и сыворотка периферической крови, гепатоциты, гомогенаты печени и костного мозга, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита организма.

R.R. Karimov, I.R. Gabdulkhakova, O.V. Samokhodova, A.F. Kayumova
STATE OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION
OF RED BLOOD CELLS, BONE MARROW, SERUM AND LIVER UNDER
POLYCHLORINATED BIPHENYLS INTOXICATION

Polychlorinated biphenyls (PCBs) have very high toxicity. The danger of PCBs to human health lies primarily in the fact that they are powerful agents of immune suppression. Toxicity of PCBs leads to the defeat of the nervous system, kidneys, liver, provokes the development of cancer and slim disease, disturbance of reproductive functions and teratogenesis.

It is known, that the erythrocytes and hepatocytes play an important role in nonspecific resistance of the organism to the factors that activate free radical oxidation. In this work, we investigated the status of processes of lipid peroxidation and antioxidant activity in the bone marrow, erythrocytes, plasma and liver in subacute intoxication with different doses of PCB in the experiment. The analysis of the obtained data allows to conclude that the transport of PCBs in the organism of rats leads to the strengthening of processes of lipid peroxidation (LPO) in cell membranes of bone marrow and liver, and causes the red blood cells and serum depletion of components of the antioxidant system.

Key words: polychlorinated biphenyls, erythrocytes and serum of peripheral blood, hepatocytes, liver and bone marrow homogenates, lipid peroxidation, antioxidant protection of the organism.

Полихлорированные бифенилы (ПХБ) широко применяют в качестве диэлектриков в трансформаторном масле, пластификаторов при изготовлении пластмасс, стабилизиру-

ющих добавок в гибких поливинилхлоридных покрытиях электрических проводов и электронных компонентов, а также при изготовлении химической продукции. ПХБ стойки к

разложению, длительно циркулируют в природной среде, накапливаются в живых тканях и могут быть обнаружены в регионах, где промышленность отсутствует [4]. В организм человека и животных ПХБ поступают в основном через желудочно-кишечный тракт с пищей и водой. Также поступление токсиканта происходит при профессиональном контакте на производстве [4,7,8].

Поступление ПХБ в организм человека и животных может приводить к функциональным и структурным нарушениям внутренних органов за счет активации ПОЛ, развития тканевой гипоксии, энергетического дефицита и нарушения мембранных структур клеток; влиять на различные виды обмена и вызывать отдаленные эффекты их действия [1,3]. В доступной литературе мало сведений о влиянии различных доз ПХБ на процессы ПОЛ в костном мозге и эритроцитах. В связи с этим возникла необходимость изучения процессов свободнорадикального окисления в гемопозитической ткани, печени, а также в эритроцитах при поступлении в организм крыс различных доз ПХБ.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной защиты в костном мозге, эритроцитах, плазме крови и печени при подострой интоксикации различными дозами ПХБ в эксперименте.

Материал и методы

Экспериментальная модель подострой интоксикации состояла во введении крысам ПХБ внутрижелудочно в количестве 1,0 мл в течение 28-ми дней: в первой группе крыс токсикант вводился в дозе 3000 мг/кг (0,5 ЛД₅₀), во второй – 300 мг/кг (0,05 ЛД₅₀) и в третьей – 150 мг/кг (0,025 ЛД₅₀). Забор материала и исследования проводились на 1-, 14- и 28-е сутки после начала введения токсиканта. Для исследований у крыс проводили забор костного мозга, периферической крови из хвостовой вены, а также ткани печени. Для оценки состояния прооксидантно-антиоксидантной системы определяли содержание малонового диальдегида (ТБК-продуктов, мкмоль/л) и продуктов липопероксидации (диеновые конъюгаты (Е/мл), сопряженных триенов (Е/мл), шиффовых оснований (Е/мл)) в гептан-изопропанольных экстрактах гомогенатов печени и костного мозга; уровень активности каталазы (мкмоль/мл) и супероксиддисмутазы (Е/мл) в сыворотке крови и эритроцитах, а также общую антиокислительную способность сыворотки крови и клеток печени [2,6].

Параллельно велись те же исследования и в контрольной группе. Работа выполнена на 60 белых беспородных половозрелых крысах (самцах) массой 180-250 г. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Полученные нами данные показали, что на 1-е сутки эксперимента в группе с дозой 0,5 ЛД₅₀ в печени и костном мозге отмечалось уменьшение количества активных соединений тиобарбитуровой кислоты, являющихся промежуточными продуктами ПОЛ. В последующие сроки (14-е сутки) опыта как в печени, так и в костном мозге наблюдалось достоверное повышение содержания ТБК-реагирующих продуктов до 174,8% и 204,2% соответственно по отношению к контрольным данным. К концу эксперимента (28-е сутки), содержание ТБК-продуктов в первой группе снизилось, однако не достигло контрольных значений.

Нами установлено, что в группе с дозой 0,05 ЛД₅₀ содержание ТБК-продуктов в печени было достоверно выше контрольных данных во все сроки забора материала. В костном мозге содержание промежуточных продуктов ПОЛ было высоким на 1- и 14-е сутки эксперимента – 165,7% и 134,8% по отношению к контролю. К концу эксперимента (28-е сутки) в костном мозге содержание ТБК-реагирующих продуктов снизилось до 84,3%.

Анализ результатов в группе с дозой 0,025 ЛД₅₀ показал, что содержание промежуточных продуктов перекисидации в печени оставалось высоким во все сроки эксперимента, составив 105,6%, 121,1% и 139,8% на 1-, 14- и 28-е сутки эксперимента соответственно по отношению к контролю. Содержание ТБК-реагирующих продуктов в костном мозге было высоким в течение всего опыта – 140,4%, 128,1% и 130,3% на 1-, 14- и 28-е сутки эксперимента соответственно по отношению к контрольным данным.

В опытных группах количество первичных продуктов перекисидации (диеновых конъюгатов, ацилгидроперекисей) (опт.ед.мл/пл) в печени и костном мозге было выше контрольных данных во все сроки эксперимента при контроле 0,62±0,01 в печени и 0,67±0,005 в костном мозге (табл.1,2,3).

Содержание вторичных продуктов перекисидации (сопряженные триены и кетодиены) в группе крыс с дозой 0,5 ЛД₅₀ в печени изменялось, составив 83,3% на 1-е сутки, 116,7% на 14-е сутки и 87,5% на 28-е сутки эксперимента по отношению к контролю. В группе с дозой 0,05 ЛД₅₀ во все сроки наблю-

дения в печени не отмечалось статистически значимого повышения содержания вторичных продуктов перекисидации. В группе с дозой 0,025 ЛД₅₀ во все сроки эксперимента в печени данный показатель был достоверно ниже (1-е сутки 0,21±0,007; 14-е – 0,4±0,01; 28-е – 0,34±0,02) контрольного значения – 0,48±0,02 опт. ед. мл/пл, составив лишь 43,8% на 1-е сутки, 83,3% на 14-е сутки и 70,8% к концу эксперимента. В костном мозге в группе с дозой 0,5 ЛД₅₀ в эти сроки наблюдалось снижение вторичных продуктов перекисидации на 1-е сутки 78,6%, на 14-е – 90,5% и 83,3% на 28-е

сутки эксперимента по отношению к контролю. Во второй группе (0,05 ЛД₅₀) в костном мозге значение данного показателя не достигало контрольного уровня во все сроки эксперимента (табл. 2).

В костном мозге в группе животных с дозой 0,025 ЛД₅₀ содержание сопряженных триенов и кетодиенов изменялось волнообразно, снижаясь до 52,4% на 1-е сутки, повышаясь до 116,7% на 14-е сутки, повторно снижаясь до 92,9% к концу эксперимента при контрольных данных 0,42±0,005 опт.ед. мл/пл (табл. 3).

Таблица 1

Динамика изменения показателей первичных продуктов ПОЛ в печени и костном мозге и антиоксидантной системы в печени и плазме крови при интоксикации ПХБ в дозе 0,5 ЛД₅₀

Показатель	Материал	Контроль (15)	Сроки забора материала		
			1-е сутки (15)	14-е сутки (15)	28-е сутки (15)
Диеновые конъюгаты и ацилгидро-перекиси	Печень	0,62±0,01	0,8±0,03 p<0,001	1,02±0,032 p<0,001	0,66±0,005 p<0,05
	Костный мозг	0,67±0,005	0,81±0,021 p<0,021	0,84±0,05 p<0,05	0,79±0,01 p<0,001
АОА, %	Печень	31,2±0,37	37,0±2,1 p<0,05	33,4±0,18 p<0,001	29,3±0,28 p<0,01
	Плазма крови	34,6±0,5	44,3±0,84 p<0,001	42,3±0,3 p<0,01	27,16±0,25 p<0,01

Примечание. p – достоверность в сравнении с показателями в контрольной группе, в скобках указано количество животных в группе.

Таблица 2

Динамика изменения показателей первичных продуктов ПОЛ в печени и костном мозге и антиоксидантной системы в печени и плазме крови при интоксикации ПХБ в дозе 0,05 ЛД₅₀

Показатель	Материал	Контроль (15)	Сроки сбора материала		
			1-е сутки (15)	14-е сутки (15)	28-е сутки (15)
Диеновые конъюгаты и ацилгидро-перекиси	Печень	0,62±0,01	0,8±0,023 p<0,001	0,9±0,037 p<0,001	0,8±0,001 p<0,001
	Костный мозг	0,67±0,005	0,86±0,019 p<0,001	0,9±0,02 p<0,001	0,72±0,005 p<0,001
АОА, %	Печень	31,2±0,37	44,52±1,1 p<0,001	36,7±1,0 p<0,001	33,56±0,23 p<0,001
	Плазма крови	34,6±0,5	39,5±0,2 p<0,001	37,5±0,14 p<0,001	30,6±0,23 p<0,001

Примечание. p – достоверность в сравнении с показателями в контрольной группе, в скобках указано количество животных в группе.

Таблица 3

Динамика изменения показателей первичных продуктов ПОЛ в печени и костном мозге и антиоксидантной системы в печени и плазме крови при интоксикации ПХБ дозой 0,025 ЛД₅₀

Показатель	Материал	Контроль (15)	Срок забора материала		
			1-е сутки (15)	14-е сутки (15)	28-е сутки (15)
Диеновые конъюгаты и ацилгидро-перекиси	Печень	0,62±0,01	0,66±0,01 p<0,05	0,96±0,02 p<0,001	0,75±0,024 p<0,05
	Костный мозг	0,67±0,005	0,69±0,009 -	1,1±0,07 p<0,001	0,93±0,04 p<0,001
АОА, %	Печень	31,2±0,37	48,24±2,94 p<0,001	44,3±1,7 p<0,01	28,4±1,3 p<0,001
	Плазма крови	34,6±0,5	49,5±0,15 p<0,001	42,9±0,46 p<0,001	29,0±0,4 p<0,001

Примечание. p – достоверность в сравнении с показателями в контрольной группе, в скобках указано количество животных в группе.

Содержание конечных продуктов ПОЛ (шиффовы основания) и в печени, и в костном мозге в группе крыс с дозой 0,5 ЛД₅₀ в течение всего эксперимента было достоверно выше контрольных данных – 0,1±0,007 опт. ед. мл/пл в печени и 0,086±0,005 опт. ед. мл/пл в костном мозге. В группе с дозой 0,05 ЛД₅₀ содержание конечных продуктов ПОЛ в печени было высоким на 1-е сутки опыта, составив 180% и 140% на 14-е сутки. К концу экс-

перимента (28-е сутки) содержание шиффовых оснований достигало контрольных данных (0,086±0,005 опт. ед. мл/пл). В костном мозге (0,05 ЛД₅₀) содержание конечных продуктов ПОЛ было выше контрольных значений в течение всего эксперимента.

Анализ содержания шиффовых оснований в печени в группе крыс с дозой 0,025 ЛД₅₀ показал: снижение показателя до 80% на 1-е сутки опыта, увеличение до 120% на 14-е сут-

ки и повторное снижение до контрольного уровня на 28-е сутки эксперимента. В костном мозге изменения носили аналогичный характер, снижаясь до уровня контрольных данных на 1-е сутки до 95,3%, повышаясь на 14-е и 28-е сутки эксперимента до 181,4% и 174,4% соответственно.

В группе с дозой 0,025 ЛД₅₀ содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ в костном мозге было выше, чем в остальных группах, на 14-е сутки опыта, в то же время на 28-е сутки эксперимента количество первичных, вторичных и конечных продуктов перекисидации было выше, чем в других экспериментальных группах. Мы предполагаем, что малые дозы ПХБ оказывали более токсичный эффект на костный мозг, чем на печень. Возможно, такой эффект объясняется накопительными свойствами малых доз ПХБ, что привело к высокому содержанию продуктов ПОЛ в костном мозге. Известно, что накопление в печени и костном мозге продуктов липопероксидации непосредственно влияет на структурную и функциональную организацию клеточных мембран и их проницаемость [3].

Активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в эритроцитах и плазме крови снижалась на 1-е сутки во всех трех экспериментальных группах. На 14-е сутки в группах с дозами 0,5 ЛД₅₀ и 0,025 ЛД₅₀ в эритроцитах наблюдалось повышение активности СОД и каталазы. К концу эксперимента (28-е сутки) отмечалось снижение активности СОД и каталазы в эритроцитах и сыворотке крови во всех экспериментальных группах, что, по-видимому, связано с истощением антиоксидантной системы в периферической крови.

Для оценки антиокислительной активности мы использовали гомогенат печени и сыворотку крови. На 1-е сутки эксперимента антиоксидантная активность (АОА) печени была высокой во всех экспериментальных группах по отношению к контролю (31,2±0,37%), что можно связать с увеличением продуктов перекисидации на 1-е сутки опыта. На 14-е сутки опыта наблюдалось уменьшение АОА в печени, в то время как количество продуктов перекисидации заметно увеличилось. Установлено, что к концу эксперимента в группах с дозами 0,5 ЛД₅₀ и 0,025 ЛД₅₀ АОА печени достоверно снизилось в сравнении с контрольными

показателями, что связано с истощением ферментативной части антиоксидантной защиты организма экспериментальных крыс. В сыворотке крови во всех экспериментальных группах наблюдалась следующая картина: резкое увеличение АОА на 1-, 14-е сутки и значительное снижение на 28-е сутки эксперимента, при контроле – 34,6±0,5%.

Исходя из полученных данных в первые сутки эксперимента наблюдалось резкое увеличение АОА печени и плазмы крови, что, по-видимому, является ответной приспособительной реакцией организма экспериментальных животных на введение ПХБ. Через 2 недели на фоне продолжающегося поступления ПХБ отмечалась тенденция к снижению АОА печени и сыворотки крови и увеличению продуктов перекисидации. К 28-м суткам АОА печени и сыворотки периферической крови стала ниже контрольных значений, что, вероятно, связано с усилением процессов ПОЛ.

Как известно, интенсивность свободно-радикальных процессов ПОЛ тесно взаимосвязана с составом и физическим состоянием фосфолипидов биологических мембран, в том числе и мембран эритроцитов. Активация процессов свободнорадикального окисления липидов и накопление в организме продуктов перекисидации являются универсальным механизмом ответа на токсическое действие различных химических соединений, попадающих в организм извне [3]. Также усиление процессов свободнорадикального окисления липидов ведет к изменению мембранных структур клетки, нарушению липид-липидных и липид-белковых взаимодействий и, следовательно, к изменению жидкостных свойств липидного бислоя мембран.

Заключение

Полученные нами результаты доказывают усиление процессов перекисного окисления липидов в тканях печени и костном мозге при подострой интоксикации крыс ПХБ и угнетение антиоксидантных систем. Вероятно, накопление продуктов перекисидации в костном мозге крыс оказывает негативное влияние на митоз клеток через воздействие на ДНК клетки путем ее окислительного повреждения. В результате изменений в ДНК клеток включается механизм, контролирующий их гибель, – апоптоз.

Сведения об авторах статьи:

Каримов Равиль Рамилович – к.м.н., главный врач Кигинской ЦРБ РБ. Адрес: 452500, Республика Башкортостан, с. Верхние Киги, ул. Ибрагимов, 38. E-mail: norfiz@yandex.ru.

Габдулхакова Ирина Рашидовна – к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: sabirova.irina@mail.ru.

Самоходова Оксана Владимировна – к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Каюмова Алия Фаритовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: norfiz@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайнуллина, А.А. Клеточный состав лейкоцитарной формулы у крыс при воздействии различных доз ПХБ / А.А. Гайнуллина, И.Р. Габдулхакова, А.Ф. Каюмова // Актуальные вопросы физиологии, патофизиологии и психологии: сб. науч. ст. Международной заочной научно-практической конференции. – Уфа: Изд-во БГПУ, 2014. – С.8-11.
2. Карпищенко, А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: справочник / под ред. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедико, 1999. – 656 с.
3. Мышкин, В.А. Полихлорированные бифенилы: моделирование и патогенез гепатотоксического действия / Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Ибатуллина Р.Б // Вестник Российской академии естественных наук. – 2007. – № 2. – С. 46-51.
4. Ревич, Б.А. Диоксины, фураны и ПХБ в крови подростков Чапаевска – первые результаты перспективного эпидемиологического исследования / Б.А. Ревич, О.В. Сергеев, Р. Хаузер // Токсикологический вестник. – 2006. – № 5. – С. 2-7.
5. Сабирова, И.Р. Лейкопоз и лейкоциты периферической крови при воздействии полихлорированных бифенилов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2004. – 22 с.
6. Терехина, Н.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система / Н.А. Терехина, Ю.А. Петрович. – Пермь, 2005. – 58 с.
7. Dachs, J. Biogeochemical controls on air-water exchange and global oceanic sink of polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzodioxins and furans / J. Dachs, R. Lohmann, W.A. Ockenden et al. // Dioxin 2002: Materials 22 nd International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. – Barcelona, 2002. – Vol.53. – P. 487-491.
8. Grimm, F.A. Metabolism and metabolites of polychlorinated biphenyls (PCBs) / F.A. Grimm [et al.] // Crit Rev Toxicol. – 2015. – Vol. 45(3). – P. 245-272.

УДК 616.62-003.7:537.63
© Коллектив авторов, 2015

В.М. Попков¹, А.Д. Усанов², В.Г. Ребров², Д.Г. Верхов², Д.А. Усанов² **ВЛИЯНИЕ ПЕРЕМЕННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА РАСТВОРИМОСТЬ ОРГАНОМИНЕРАЛОВ ЧЕЛОВЕКА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ МОЧЕВИНЫ И ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ IN VITRO**

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет

им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов

²ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет

им. Н.Г. Чернышевского», г. Саратов

Целью настоящей работы является экспериментальное исследование влияния низкочастотного переменного магнитного поля (ПМП) на эффективность растворения органоминералов человека в водных растворах мочевины и полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000), предварительно обработанных ПМП с частотой 2 Гц in vitro.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об эффективности применения водных растворов мочевины и полиэтиленгликоля на процессы растворения мочекаменных образований. В обоих случаях увеличение растворимости органоминералов наблюдалось уже после часовой обработки ПМП растворов с последующим помещением в них образцов камней, и этот процесс развивался во времени с нарастанием растворимости органоминералов в течение всего эксперимента. Использование таких растворителей приводит к увеличению эффективности растворения органоминералов. Значимое различие при растворении в омнигенных растворах мочевины и полиэтиленгликоля относительно контрольных подтверждает эффективность использованной методики.

Ключевые слова: переменное магнитное поле, растворимость, почечные камни, мочевина, полиэтиленгликоль.

V.M. Popkov, A.D. Usanov, V.G. Rebrov, D.G. Verkhov, D.A. Usanov **THE EFFECT OF ALTERNATING MAGNETIC FIELD ON HUMAN KIDNEY-STONE SOLUBILITY IN WATER SOLUTIONS OF UREA AND POLYETHYLENEGLYCOL IN VITRO**

This paper is aimed to experimentally study in vitro low frequency alternating magnetic field (AMF) influence on solubility of human kidney-stone in water solutions of urea and polyethyleneglycol (PEG-6000) that were pre-treated with 2Hz frequency AMF.

The results of research show effectiveness of using water solutions of urea and polyethyleneglycol in urinary stone formation solution processes. In both cases kidney-stone solubility increase was noted after treating the solutions with AMF for one hour and then placing stone samples in them. This process evolved in time with kidney-stone solubility increase during the course of the experiment. Using such solvents leads to kidney-stone solubility effectiveness increase. Significant difference of dissipation in pre-treated with magnetic field solutions of urea and polyethyleneglycol and in control solutions confirms the effectiveness of the applied method.

Key words: alternating magnetic field, solubility, kidney stones, urea, polyethyleneglycol.

Предпосылкой для проведения настоящего исследования послужила серия проведенных ранее экспериментов, в рамках которых рассматривалась эффективность разрушения органоминералов в воде, обработанной переменным магнитным полем (ПМП) с ин-

дукцией 50 мТл и частотой 2-25 Гц в течение часа. Было показано, что обработка ПМП повышает эффективность растворения органоминералов в воде по сравнению с контролем на 14% [1]. В качестве растворителя исследовалась также и мочевина. Так, например, в

работе [2] была установлена степень влияния водного раствора мочевины, обработанного ПМП частотой 2 Гц в присутствии минерала на процесс его растворения в условиях *in vitro*. Полученные результаты свидетельствовали о том, что максимальный отклик системы на воздействие ПМП при растворении органоминарала, находящегося непосредственно в действующем ПМП в растворе мочевины, проявлялся только на 4-й час опыта и был на 31,15% выше, чем в контроле (без воздействия ПМП).

Исключительными растворяющими свойствами обладает не только мочевины, а также схожее по своим характеристикам соединение – этиленгликоль [3,4]. В силу большой токсичности этиленгликоля в экспериментах было решено использовать его полимерную (нетоксичную) форму – полиэтиленгликоль (ПЭГ-6000). В настоящее время ПЭГ используется во многих отраслях производств (химической, фармацевтической, кондитерской), а также в биологических исследованиях. Этот полимер, в частности, является важным компонентом в приготовлении модифицированных растворов Рингера, используемых в медицинских и биологических исследованиях, так как является необходимым компонентом для поддержания буферной емкости раствора [5].

Целью настоящей работы является экспериментальное исследование влияния низкочастотного магнитного поля на эффективность растворения органоминаралов человека в водных растворах мочевины и полиэтиленгликоля, предварительно обработанных ПМП с частотой 2 Гц *in vitro*.

Материал и методы

Материалом для исследований служили органоминаралы (оксалатного типа), мочевины ЧДА ГОСТ 6691-71, полиэтиленгликоль ПЭГ-6000 ТУ 2483-008-71150986-06. В каждом эксперименте использовались образцы исходно целых органоминаралов и от одного донора.

Водные растворы мочевины готовились в концентрации 10,36 г на 100 мл воды. Для приготовления водных растворов полиэтиленгликоля бралась концентрация 1 мг на 100 мл воды. Для серии опытов с использованием водных растворов мочевины были отобраны шесть образцов мочевых камней, которые взвешивались на аналитических весах фирмы OHAUS Corp. RV214 с точностью 0,0001 г. Исходный вес органоминаралов в контроле составлял 0,0266 г, 0,0275 г, 0,0258 г, а в опыте 0,0236 г, 0,0241 г, 0,0229 г. Приготовлен-

ные растворы мочевины, используемые в опыте, обрабатывались магнитным полем частотой 2 Гц с индукцией 50 мТл с интервалом в 60 минут для каждого раствора в течение 4 часов. В опытах с ПЭГ исходные образцы мочевых камней, сходные по составу и весу, также брались от одного донора. Исходная масса контрольного образца камня составляла 0,053 г, а опытного образца – 0,057 г. Водные растворы полиэтиленгликоля обрабатывались ПМП с теми же параметрами поля также в течение 1 часа. Контрольные растворы с теми же концентрациями мочевины и ПЭГ находились в той же лаборатории при фоновых уровнях магнитного поля, характерных для места проведения опытов. Экспериментальная установка по воздействию ПМП на исследуемые растворы описана ранее в работе [6].

Фотометрирование водных растворов мочевины проводили в режиме абсорбции после каждого часа воздействия на них ПМП. Регистрацию спектров проводили на спектрофотометре Shimadzu UV-1700 (Япония) при комнатной температуре в кварцевых кюветах размером 1×1×4,5 см. Спектры анализировали в максимумах поглощения матричных белков мочевых камней при длине волны 290-292 нм [7]. Растворимость минералов определяли последовательно: после первого часа обработки раствора мочевины ПМП в него погружался образец камня на 1 час, после чего проводили фотометрирование надосадочного раствора. Для объективной оценки растворенной части органоминаралов в растворах мочевины, обработанных ПМП, относительно контрольных растворов использовался весовой метод по определению остаточного веса контрольных и опытных образцов. Нерастворенную часть минералов промывали дистиллированной водой, а затем обсушивали на фильтре под струей горячего воздуха. Окончательную дегидратацию мочевых камней проводили в СВЧ-поле с использованием генератора типа Г4-141, после чего проводили взвешивание на аналитических весах. После взвешивания, нерастворенный остаток органоминарала помещали в новый раствор мочевины, прошедший часовую обработку ПМП, процедура повторялась 4 раза.

Опыты по растворению органоминаралов в водных растворах полиэтиленгликоля проводились аналогичным методом.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены среднеарифметические значения величин оптической плотности (D) надосадочных растворов мочевины с органоминаралами через каждый час как для контрольных, так и для опытных образцов.

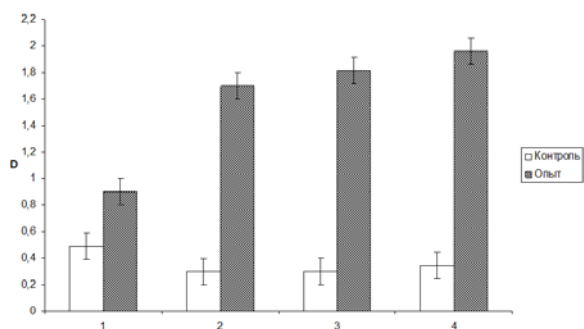


Рис. 1. Зависимость оптической плотности надосадочных растворов от времени

Как видно из анализа почасовых гистограмм, величина оптической плотности (D) для растворов мочевины, обработанных магнитным полем, значительно выше, чем в обычных растворах мочевины уже ко 2-му часу опытов, в отличие от результатов, приведенных в работе [2], где разница между контрольным и опытными образцами начинала проявляться только к 4-му часу растворения. Наблюдаемая тенденция к увеличению D сохраняется в течение всего эксперимента, последовательно увеличиваясь с каждым часом опыта.

Увеличение этого различия можно объяснить влиянием ежечасного омагничивания раствора мочевины, деструктивно влияющего на образец камня при длительном процессе растворения мочевых камней.

Для определения количественной оценки растворенного вещества органоминералов был использован весовой метод, результаты которого получены после окончания эксперимента по остаточному весу образцов. Разница в весе растворенной части мочевых камней после их растворения в контрольных и опытных растворах мочевины составила в среднем соответственно 0,001 г и 0,0046 г, что для контрольных образцов соответствует 3,7 % от исходной массы минерала, тогда как для опытных растворов эта величина составила 19,5 %.

Также был проведен эксперимент с использованием в качестве растворителя органоминералов водных растворов ПЭГ после их часовой экспозиции в ПМП по той же методике и при тех же условиях. В предварительном опыте была найдена максимально эффективная концентрация ПЭГ в составе водных растворов для растворения в них ор-

ганоминералов, которая составила 1 мг на 100 мл воды.

На рис. 2 приведены результаты зависимости оптической плотности D на длине волны 290 нм надосадочных водных растворов ПЭГ с органоминералами, предварительно подвергнутыми часовой обработке ПМП с частотой 2 Гц от времени их растворения в течение 1 часа.

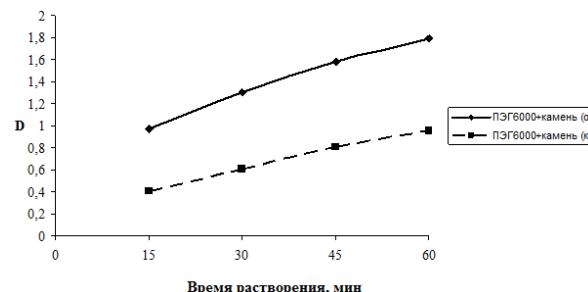


Рис. 2. Зависимость величины оптической плотности (D) надосадочных водных растворов ПЭГ с растворенными в них органоминералами от времени растворения

Как видно из полученных зависимостей, растворение мочевых камней наблюдалось в течение 60 мин после прекращения воздействия ПМП частотой 2 Гц на водный раствор ПЭГ. Как и в случае опытов с мочевиной проявляется схожий эффект повышения растворимости в результате действия ПМП. После предварительного часового воздействия полем частотой 2 Гц растворимость органоминералов в опытных растворах значительно повышается по сравнению с контрольными растворами.

Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о влиянии водных растворов мочевины и ПЭГ, предварительно обработанных в течение часа ПМП частотой 2 Гц, на процессы растворения мочекаменных образований. В обоих случаях увеличение растворимости органоминералов наблюдалось уже после часовой обработки ПМП растворов с последующим помещением в них образцов камней, и этот процесс развивался во времени с нарастанием растворимости органоминералов в течение всего эксперимента. Использование таких растворителей приводит к увеличению эффективности растворения органоминералов. Значимое различие при растворении в омагниченных растворах мочевины и ПЭГ относительно контрольных подтверждает эффективность использованной методики.

Сведения об авторах статьи:

Попков Владимир Михайлович – ректор ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, к.м.н., доцент кафедры урологии СГМУ. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: meduniv@sgmu.ru.

Усанов Андрей Дмитриевич – канд.ф.-м.наук, доцент кафедры медицинской физики ГБОУ ВПО Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского». Адрес: 410026, Саратов, ул. Астраханская, 83.

Ребров Виктор Григорьевич – к.б.н., доцент кафедры медицинской физики ФГБОУ ВПО СГУ им. Н.Г. Чернышевского. Адрес: 410026, г. Саратов, ул. Астраханская, 83.

Верхов Дмитрий Геннадиевич – инженер учебной лаборатории по полупроводниковой технике ФГБОУ ВПО СГУ им. Н.Г. Чернышевского. Адрес: 410026, г. Саратов, ул. Астраханская, 83.

Усанов Дмитрий Александрович – проректор по НИР, академик МАН ВШ, профессор, д.ф.-м.н., зав. кафедрой физики твердого тела ФГБОУ ВПО СГУ им. Н.Г. Чернышевского. Адрес: 410026, г. Саратов, ул. Астраханская, 83. E-mail: UsanovDA@info.sgu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние низкочастотного магнитного поля на растворимость органоминералов человека оксалатного типа в воде in vitro / В.М. Попков [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 831-834.
2. Влияние переменного магнитного поля на растворимость органоминералов человека в водных растворах мочевины in vitro / В.М. Попков [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – №3. – С. 18-20.
3. Зотов, А.Т. Мочевина/ А.Т. Зотов. – М.: Государственное науч.-техн. изд-во хим. литературы, 1963. – 173 с.
4. Воюцкий, С.С. Курс коллоидной химии/ С.С. Воюцкий. – М.: Химия, 1976. – 512 с.
5. Experimental confirmation, from model studies, of a key prediction of the polarized multilayer theory of cell water. / G.N. Ling [et al.] // Physiol. Chem. Phys. Med. NMR. – 1978. 10(1). – P.87-88.
6. Устройство для воздействия магнитным полем на биообъекты// Патент на полезную модель. А61N2/00 (2006.01), опубл. 2008.01.20. / С.Г. Сучков, Д.А. Усанов, А.А. Сергеев, А.Д. Усанов, Д.С. Сучков, А.В. Селифонов.
7. Демченко, А.П. Ультрафиолетовая спектрофотометрия и структура белков/ А.П. Демченко. – Киев: Наук. думка, 1981. – 208 с.

УДК: 615.322

© Коллектив авторов, 2015

С.Р. Шамсутдинова, Н.Н. Макарова, Л.А. Валеева, К.А. Пупыкина
ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ТРАВЫ И КОРНЕЙ БОДЯКА ПОЛЕВОГО
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В статье приведены сведения об изучении противовоспалительной активности водных извлечений (1:10) травы и корней бодяка полевого, произрастающего в Республике Башкортостан. В качестве объектов исследования использовали траву и корни бодяка полевого, собранные в Уфимском районе Республики Башкортостан в 2013-2014 гг. Для сравнительной оценки противовоспалительной активности водных извлечений из сырья бодяка полевого применяли скрининговую модель формалинового отека лапок у мышей. В результате исследования установлено, что отвар из корней бодяка проявляет более выраженную противовоспалительную активность и уменьшает отек лапок у мышей на 20%, а настой из травы приводит к уменьшению выраженности воспалительной реакции всего на 12%, что сопоставимо с результатами изучения химического состава сырья бодяка полевого, так как именно в корнях в большем количестве содержится биологически активные вещества, отвечающие за противовоспалительный эффект.

Ключевые слова: противовоспалительная активность, бодяк полевой, трава, корни, Республика Башкортостан.

S.R. Shamsutdinova, N.N. Makarova, L.A. Valeeva, K.A. Pupykina
THE STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY
OF WATER EXTRACTS FROM CIRSIUM ARVENSE HERBA AND RADICES

The article provides the data on the study of anti-inflammatory activity of the water extractions (1:10) of *Cirsium arvense* (L.) herba and radices, growing in the Republic of Bashkortostan. As an object of the study we used the *Cirsium arvense* herba and radices, collected in Ufa region of the Republic of Bashkortostan in 2013-2014. For comparative estimation of anti-inflammatory activity of water extractions from *Cirsium arvense* herbal substances we used screening model of formalin edema of mice paws. As a result of the study, it has been established, that decoction from *Cirsium arvense* radices shows more expressing anti-inflammatory activity and reduces edema of mice paws by 20%. Infusion reduces the severity of inflammatory reactions by 12%. That can be compared with the results of the study of the chemical composition of *Cirsium arvense*, since these are radices that contain biologically active material, being responsible for anti-inflammatory effect.

Key words: anti-inflammatory activity, *Cirsium arvense* (L.), herba, radices, the Republic of Bashkortostan.

В настоящее время существует большое количество противовоспалительных лекарственных средств. Однако при их выраженном терапевтическом эффекте они не лишены побочного действия, имеют противопоказания и ограничения к применению. Расширение исследований по изысканию источников для получения новых эффективных и безопасных лекарственных средств, в том числе растительного происхождения, является актуальной задачей медицины. Преимуществом лекарственных растений является широкий

спектр их лечебного и профилактического действий, низкая токсичность, мягкость действия, способность быстро устранять симптомы обострения, предупреждать рецидивы [4]. Для нас представляло интерес сравнительное изучение противовоспалительной активности травы и корней бодяка полевого, широко распространенного на территории РФ, в Европейской части России, Сибири, на юге Дальнего Востока.

Бодяк полевой *Cirsium arvense* (L.) – представитель семейства астровых

(Asteraceae). Химический состав бодяка полевого изучен недостаточно, но известно, что он содержит гликозиды, смолистые вещества, инулин, горечи, холин, органические кислоты, эфирное масло, каротиноиды, аскорбиновую кислоту [3]. Бодяк полевой обладает ценными лечебными свойствами и применяется в народной медицине как противовоспалительное, антиоксидантное и противомикробное средство, его используют в качестве средства от подагры и ревматизма, наружно при кожных заболеваниях, применяют при различных нервных заболеваниях, эпилепсии [5]. Поэтому перспективным является более подробное изучение химического состава и фармакологических свойств малоизученных лекарственных растений с целью внедрения их в практическую медицину как потенциальных источников ценных биологически активных веществ.

Целью исследования являлось сравнительное изучение противовоспалительной активности водных извлечений из травы и корней бодяка полевого, произрастающего в Республике Башкортостан.

Материал и методы

В качестве объектов исследования использовали траву и корни бодяка полевого, собранные в Уфимском районе Республики Башкортостан в 2013-2014 гг. в разные фазы вегетации растения. Из сырья готовили водные извлечения в соответствии с требованиями ГФ-XI издания в соотношении 1:10 с учетом коэффициента водопоглощения. Из травы бодяка готовили настой (15 минут кипятили на водяной бане и 45 минут охлаждали), а из корней – отвар (30 минут кипятили на водяной бане и 10 минут охлаждали) [2]. Исследования фармакологической активности проводились на 24 взрослых белых мышах-самцах массой 18,0 – 25,0 г. Для экспериментов отбирали животных со средней двигательной активностью и наиболее типичной реакцией на любое воздействие. Подопытных животных содержали в условиях вивария (с естественным режимом освещения; при температуре 22-24°C и свободным доступом к воде и пище).

Для сравнительной оценки противовоспалительной активности водных извлечений из сырья бодяка полевого применяли скрининговую модель формалинового отека лапок у мышей [7, 8]. Перед постановкой эксперимента животные проходили карантин в течение 10-14 дней. Затем животным внутрибрюшинно с помощью специального зонда вводили водные извлечения в количестве 0,08 – 0,1 мл в превентивном режиме в течение 7 дней. Контрольная группа получала воду. В качестве

препарата сравнения использовали диклофенак натрия (Хемофарм А.Д., Сербия) в дозе 10 мг/кг. В последний день через час после введения извлечений вводили флогоген. Острое воспаление индуцировали введением под подошвенный апоневроз правой лапки мыши 0,05 мл 1% раствора формалина. Это вызвало развивающийся во времени отек лапки [7, 8]. Через 5 часов животных усыпляли под эфирным наркозом, соблюдая «Правила работы с лабораторными животными» (приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977г. № 755). Противовоспалительный эффект оценивали по уменьшению отека лапок. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA) и Excel 2003 (MS Office, USA) [1].

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительной оценки противовоспалительной активности травы и корней бодяка полевого приведены в таблице.

Таблица
Противовоспалительная активность
водных извлечений из сырья бодяка

Группа исследования	Кол-во животных (n)	Прирост массы лапки, мг Ме [25%;75%]
Контроль	6	65,0 [52,0 –68,0]
Диклофенак-натрия	6	54,0 [41,0–62,0]
Настой травы бодяка	6	57,0 [52,0–84,0]
Отвар корней бодяка	6	52,0 [52,0–56,0]

Анализ полученных экспериментальных данных показал, что наиболее выраженный противовоспалительный эффект проявило водное извлечение из корней бодяка полевого, при использовании которого выраженность воспалительной реакции у мышей уменьшилась на 20%, в сравнении с контролем, причем противовоспалительный эффект был больше на 3%, чем у препарата сравнения – диклофенака натрия. При применении настоя травы бодяка полевого выраженность воспалительной реакции уменьшилась на 12%. Сопоставление полученных результатов с данными химического состава травы и корней бодяка полевого [6], показало, что в корнях в большем количестве содержатся такие биологически активные вещества, как полисахариды, дубильные вещества и другие, для которых известна и доказана противовоспалительная активность, кроме того, установлено, что данный вид активности обусловлен отчасти и антиоксидантным эффектом, так как при этом стабилизируются лизосомальные, митохондриальные и цитоплазматические мембраны, снижается проницаемость капилляров и одновременно усиливается фагоцитарная активность макрофагов и лейкоцитов [4]. При анализе антиоксидантной ак-

тивности травы и корней бодяка полевого, ранее изученной нами, также было установлено, что в большей степени ее проявляют именно корни данного растения.

Выводы

1. Изучена противовоспалительная активность разных видов сырья бодяка

полевого, произрастающего в Республике Башкортостан.

2. Выявлено, что противовоспалительная активность, которая проявлялась в уменьшении отека лапок у мышей, была более выражена при применении отвара (1:10) из корней бодяка полевого.

Сведения об авторах статьи:

Шамсутдинова Светлана Рафидовна – аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Макарова Надежда Николаевна – к.фарм.н., доцент кафедры фармакологии №2 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-49-25.

Валеева Лилия Анваровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии №2 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-49-25.

Пупыкина Кира Александровна – д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8 (347)271-22-85. E-mail: pupykinak@pochta.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа/МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
3. Губанов, И.А. Иллюстрированный определитель растений Средней России. Т. 2. Покрывосеменные. / И.А. Губанов, К.В. Киселева, В.С. Новиков, В.Н. Тихомиров. – М.: Изд-во КМК, Институт технологических исследований, 2003. – 672 с., илл.
4. Никитина, Т.И. Лекарственные растения. Применение. Противопоказания. Сбор. – Уфа, 2000. – 234 с.
5. Определитель высших растений Башкирской АССР: сем. Brassicaceae - Asteraceae / АН СССР, УО БНЦ, Ин-т биологии; [Ю. Е. Алексеев и др.]; отв. ред. Е. В. Кучеров, А. А. Мулдашев. – М.: Наука, 1989. – 374 с.
6. Пупыкина, К.А. Сравнительная оценка содержания биологически активных веществ в надземных и подземных органах некоторых растений из флоры Башкортостана / К.А. Пупыкина, А.Р. Казеева, С.Р. Шамсутдинова // Евразийский союз ученых. – 2015. – №3 (12), Ч.7. – С. 157-158.
7. Тринус, Ф.П. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ / Ф.П. Тринус, Б.М. Клебанов, В.И. Кондратьев. – М.: Минздрав СССР, 1983. – 16 с.
8. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

УДК 616.37-002-08:547.955.15]-092.4

© Ж.Ж. Шуланова, В.С. Тарасенко, С.А. Корнилов, 2015

Ж.Ж. Шуланова, В.С. Тарасенко, С.А. Корнилов ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИПОЛИМЕРА ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург

Гликозаминогликаны являются главными компонентами межклеточного матрикса, участвующими в межклеточных взаимодействиях, формировании и поддержании формы клеток и органов, образовании каркаса при формировании тканей. Благодаря способности связывать большое количество молекул воды гиалуроновая кислота (ГК) образует плотное молекулярное «сито» для селективной диффузии водорастворимых молекул. В результате такой селективной работы обеспечиваются благоприятные условия для клеточного дыхания. Высокое содержание ГК в поврежденных тканях способствует не только их заживлению, но и способствует сохранению первоначальной структуры соединительной ткани.

Впервые нами применен биопластический материал на основе наноструктурированной гиалуроновой кислоты для местного лечения острого панкреатита. Проведен сравнительный анализ гистоморфологических изменений в поджелудочной железе у экспериментальных животных с неинфицированным и инфицированным острым панкреатитом, не получавших лечение и леченных биополимером гиалуроновой кислоты. Отмечены уменьшение фазы альтерации, быстрое отграничение участков панкреонекроза и ускорение фазы пролиферации у животных, получавших местное лечение гиалуроновой кислотой.

Ключевые слова: острый панкреатит, гиалуроновая кислота, биопластический материал.

Zh.Zh. Shulanova, V.S. Tarasenko, S.A. Kornilov USE OF HYALURONIC ACID BIOPOLYMER IN TREATMENT OF EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS

Glycosaminoglycans are the main components of intercellular matrix, involved in intercellular interaction, formation and preservation of cells' and organs' shape, development of framework during tissue buildup. Due to ability to connect a great number of water molecules, hyaluronic acid (HA) makes up a dense molecular "sieve" for selective diffusion of water-soluble molecules. Such selective work provides favorable conditions for cellular respiration. High HA in damaged tissues facilitates not only their healing, but promotes the preservation of the primary structure of connective tissue.

For the first time bioplastic material based on nanostructured hyaluronic acid for the topical treatment of acute pancreatitis was used. We conducted a comparative analysis of the histomorphological changes in the pancreas of the experimental animals with un-

infected and infected acute pancreatitis, untreated and treated by the hyaluronic acid biopolymer. The following factors were observed – the decrease in the alteration phases, rapid delimitation of the pancreatic necrosis areas and acceleration of the proliferation phase in animals treated with hyaluronic acid.

Key words: acute pancreatitis, hyaluronic acid, bioplastic material.

Заболеваемость острым панкреатитом (ОП) из года в год неуклонно растет. Несмотря на появление новых подходов к лечению ОП, летальность остается высокой, составляя от 25 до 60%, а при гнойно-септических осложнениях достигает 80% [1-3].

Недостаточно изучен вопрос местного медикаментозного воздействия на паренхиму поджелудочной железы (ПЖ) и сальниковую сумку при остром деструктивном панкреатите (ОДП) с целью ускорения процессов отграничения очагов некроза и репарации паренхимы и стромы железы [6,8].

Гликозаминогликаны являются главными компонентами межклеточного матрикса, участвующими в межклеточных взаимодействиях, формировании и поддержании формы клеток и органов, образовании каркаса при формировании тканей.

Благодаря способности связывать большое количество молекул воды гиалуроновая кислота (ГК) образует плотное молекулярное «сито» для селективной диффузии водорастворимых молекул. В результате такой селективной работы обеспечиваются благоприятные условия для клеточного дыхания. Взаимодействие ГК и клеток фибробластического дифферона осуществляется при участии рецепторов CD44 и белков, специфично связывающихся с ГК. Связываясь с фибриновой сетью, ГК образует дисперсионный аморфный матрикс, который заполняет дефекты тканей и создает естественную основу (stromu, каркас) для клеток, участвующих в процессе заживления ран, стимулирует работу макрофагов, гранулоцитов, усиливает пролиферацию фибробластов, ангиогенез, эпителизацию за счет улучшения переноса факторов роста, высвобождающихся из клеток. Высокое содержание ГК в поврежденных тканях способствует не только их заживлению, но и способствует сохранению первоначальной структуры соединительной ткани [10,11].

В клинической практике наноструктурированная ГК в виде пленки применяется в отоларингологии для восстановления целостности барабанной перепонки, в пластической хирургии для восстановления кожных покровов. В комбустиологии и общей хирургии данная лекарственная форма применяется для лечения ожогов, длительно не заживающих ран, язв при сосудистых заболеваниях нижних конечностей и др. В офтальмологии она пока-

зала хорошие результаты при лечении химических травм роговицы у животных. Кислотоустойчивые варианты наноструктурированной ГК (ДЖИ-дерм), полученные путем дополнительного введения фосфатной буферной системы и антибиотика, применяют для лечения язвенных дефектов желудка [4,5,7].

В статье рассмотрен новый способ применения наноструктурированной ГК для местного воздействия на поврежденную ткань поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите (ЭОП).

Материал и методы

В научно-производственной лаборатории клеточных технологий Оренбургского государственного университета разработан биопластический материал «Гиаматрикс» (ООО НПП «Наносинтез», г. Оренбург, регистрационное удостоверение ФСР 2011/10313 от 18.03.2011).

В качестве исходного продукта взято сухое вещество ГК, полученное из гребешков кур особой породы. По специальной рецептуре готовится водный раствор ГК. Полученный гидрогель тонким слоем (до 3 мм) наносится на гидрофобные поверхности. Далее материал подвергается УФ-облучению длиной волны 220 нм. В результате облучения образуются не только межмолекулярные ковалентные и лабильные водородные связи, но и удаляются излишки воды, формируется трехмерный каркас. Полученный материал представляет собой лиофилизат наноструктурированной ГК, который имеет вид прозрачной и эластичной пластины толщиной 350-500 мкм [5].

Исследование проведено в 5 сериях опытов на 240 лабораторных белых половозрелых крысах-самцах в лаборатории кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ОрГМУ. С соблюдением правил асептики и антисептики крысам под эфирным наркозом производили верхнесрединную лапаротомию и выделяли поджелудочную железу. Затем в протоковую систему железы вводили 0,5-1,0 мл стерильной желчи (от больных, оперированных по поводу холедохолитиаза) с каплей аутокрови, а ПЖ механически сдавливали браншами анатомического пинцета (модель Mallet Guy, 1961). Инфицированный ОДП выполняли путем однократного перорального введения взвеси инфекционных агентов (*E. coli*, *S. aureus*) в дозе 3×10^6 микробных клеток.

Животные были распределены на 5 групп. В I группу вошли 16 животных с ЭОП без инфицирования и без проведения какого-либо лечения.

Животные II группы (64) с асептическим ЭОП были разделены на четыре подгруппы по 16 животных, которые получали лечение: подгруппа А – ГК-пленка (1,0×5 см – однократно), подгруппа В – ГК-гель (0,5-1,0 мл/сут.), подгруппа С – ГК-пленка (1,0×0,5 см – однократно) + ципрофлоксацин (100 мг/кг/сут. в/м), подгруппа D – ГК-гель (0,5-1,0 мл) + ципрофлоксацин (100 мг/кг/сут. в/м).

В III и IV группы вошло по 64 животных с ЭОП, которые были инфицированы *E. coli* и *S. aureus* соответственно путем однократного перорального введения взвеси микробов в день операции. Животные обеих групп также были поделены на четыре подгруппы по 16 животных и получали лечение, аналогичное лечению животных II группы.

В V группу вошли 32 животных, из которых 16 были инфицированы *E. coli* (подгруппа А), а остальные 16 – *S. aureus* (подгруппа В) также путем перорального введения в день операции в той же дозировке. Обе подгруппы не получали никакого лечения.

Животным II, III и IV групп, подгрупп А и С на поджелудочную железу в месте повреждения, наносили адгезию ГК в виде пленки, рану брюшной полости зашивали наглухо. Животным подгрупп В и D в область поджелудочной железы для введения лекарственного вещества устанавливали тонкий эпидуральный стерильный катетер, с подшиванием поджелудочной железы к париетальной брюшине и с фиксированием кисетным и Z-образным швами катетера к коже животного.

Животные выводились из эксперимента под глубоким эфирным наркозом путем декапитации через 24 часа и на 3, 7 и 14-е сутки от начала эксперимента с соблюдением этических требований к работе с лабораторными животными.

Результаты и обсуждение

Для более наглядной оценки результатов влияния биополимера ГК на репаративные процессы в поджелудочной железе при ЭОП в рамках данной статьи мы описываем материал, полученный от неинфицированных и инфицированных *E. coli* животных ввиду более яркой картины воспаления и деструктивных изменений в ПЖ у животных, инфицированных данным микроорганизмом. Представлены данные, полученные при светооптическом исследовании материала.

Через 24 часа при неинфицированном ЭОДП в ПЖ возникают отек паренхимы и стромы органа, дискомплексация клеточных структур, локальные некротические изменения (рис. 1), которые наиболее выражены с 3-х суток эксперимента.

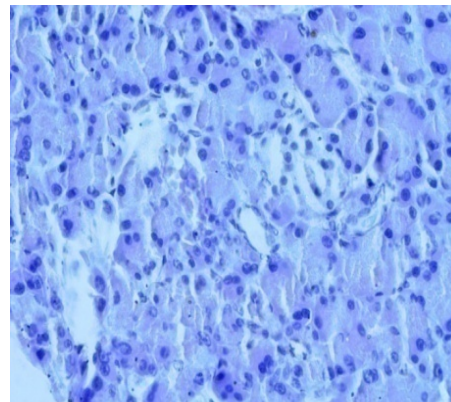


Рис. 1. Отек стромы и паренхимы ПЖ. Неинфицированный ЭОДП (1-е сутки). Окр. гематоксилином и эозином. Об. 40, ок. 10

Отмечались дискомплексация волокон и аморфного матрикса соединительной ткани, изменения эндотелиоцитов, клеток фибробластического дифферона и сосудов микроциркуляторного русла (рис. 2).

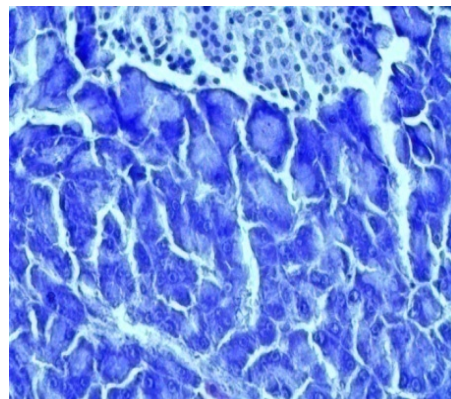


Рис. 2. Дискомплексация клеточных структур и аморфного матрикса ПЖ. Неинфицированный ЭОДП (3-и сутки). Окр. гематоксилином и эозином. Об. 40, ок. 10

При инфицированном ЭОДП воспалительная реакция в паренхиме и строме ПЖ нарастала быстрее, особенно при инфицировании *E. coli*. У животных с инфицированным ОП без лечения ГК участки некроза были более протяженными, формировались плотные инфильтраты, более выражены процессы альтерации и гистолиз паренхимы органа, наблюдаемый в 1-е сутки, нарастающий к 3-м суткам опыта. Четкого отграничения очагов гнойного воспаления и формирование соединительно-тканых пиогенных мембран не обнаружено, что приводило к значительному распространению некротических процессов в ПЖ и окружающих ее органах. Кроме того, у большинства животных, инфицированных

E. coli, к 3-м суткам мы наблюдали мутный выпот в брюшной полости, процесс транслокации бактерий из просвета желудочно-кишечного тракта в паренхиму ПЖ, присутствие нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, фибробластов (рис. 3-4). При местном применении ГК-пленки макроскопически наблюдали постепенную биодеградацию материала, образование рыхлых инфильтратов на 3-7-е сутки, которые к 14-м суткам уменьшались, тогда как при применении ГК-геля инфильтраты исчезали уже к 7-м суткам, к этому же времени ткань ПЖ имела розовый цвет, отек отсутствовал или был незначительным.

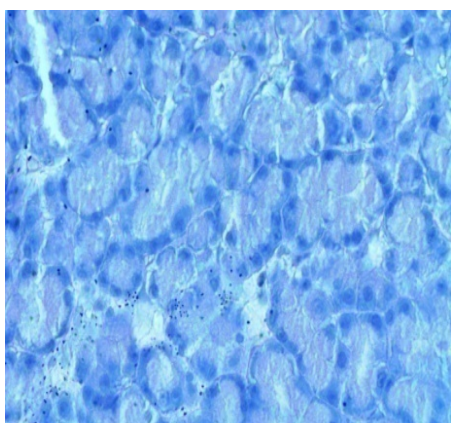


Рис. 3. Микробная транслокация. Сохранен отек стромы и паренхимы. Инфицированный ЭОДП (3-и сутки). Окр. гематоксилином и эозином. Об. 40, ок. 10

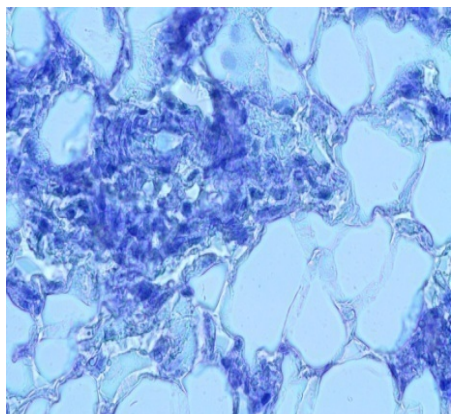


Рис. 4. Участок некроза ПЖ. Инфицированный ЭОДП без лечения (7-е сутки). Окр. гематоксилином и эозином. Об. 40, ок. 10

Начиная с 3-х суток эксперимента в участках панкреонекроза у неинфицированных животных наблюдались признаки развития соединительно-тканых структур, которые возникали мозаично и гетерохронно (рис. 5). Коллагенез и формирование фибриллярных структур наблюдались сначала в краевых зонах панкреонекроза и несколько позже (к 7-м суткам) в области реактивно измененных, но сохраненных ацинусов ПЖ. При инфицированном ЭОДП в местах некроза фибриллогенез менее выражен, одновременно имелись участки лизиса коллагеновых волокон.

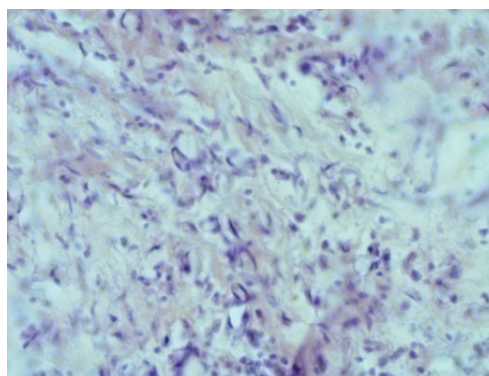


Рис. 5. Начало формирования фибриллярных структур в ПЖ. Инфицированный ЭОДП. Лечение с применением ГК-пленки (7-е сутки). Окр. гематоксилином и эозином. Об. 40, ок. 10

К 14-м суткам вокруг зон некроза сформировалась фиброзная капсула (рис. 6). У животных, которым применяли ГК (отдельно и в сочетании с антибиотиком), отмечалась сравнительно более высокая митотическая активность панкреатоцитов.

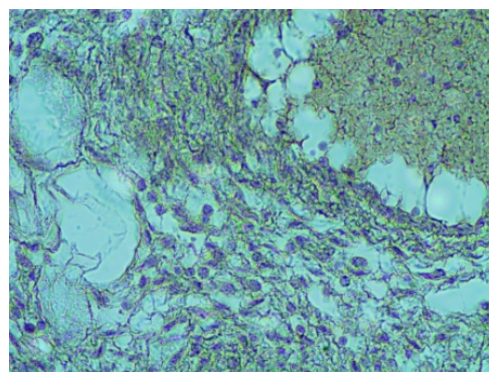


Рис. 6. Отграничение участка некроза ПЖ. Инфицированный ЭОДП. Лечение с применением ГК-пленки (14-е сутки). Окр. гематоксилином и эозином. Об. 40, ок. 10

Выводы

Таким образом, экспериментально показано, что при местном применении биопластического аналога ГК во все сроки исследования (3-14 суток) наблюдаются значительное уменьшение отека (по критериям размеров межклеточных и межацинарных пространств и высокая митотическая активность панкреатоцитов (прямой подсчет).

При использовании ГК в виде геля и пленки наблюдали более раннее появление и увеличение функционально активных фибробластов. При этом более активные репаративные процессы наблюдались при применении геля ГК, в сравнении с ГК в виде пленки.

Быстрое отграничение очагов панкреонекроза созревающей соединительной тканью уменьшает распространение гнойно-некротического процесса и обуславливает гисто- и органотипические изменения поджелудочной железы по типу репаративной регенерации.

Сведения об авторах статьи:

Шуланова Жанна Жулдасгалеевна – аспирант кафедры госпитальной хирургии, урологии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. Тел. 8(3532)34-92-96. E-mail: shulanova@ya.ru.

Тарасенко Валерий Семенович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, урологии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. Тел. 8(3532)34-92-95. E-mail: k_gspstry@orgma.ru.

Корнилов Сергей Александрович – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии, урологии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. Тел. 8(3532)34-92-96. E-mail: k_gspstry@orgma.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин, Э.И. Панкреонекроз: неиспользованные резервы лечения [дискуссионные вопросы к круглому столу] / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2007. – Т. 12. – №2. – С. 46-50.
2. Забиров, Р.А. Пластика дефектов барабанной перепонки биопластическим материалом «Гиаматрикс» / Р.А. Забиров, Р.Р. Рахматуллин. – Оренбург: ДИМУР, 2013. – 144 с.
3. Нартайлаков, М.А. Коррекция печеночной недостаточности в комплексном лечении больных с инфицированным панкреонекрозом / М.А. Нартайлаков, Т.П. Гвоздик, В.Н. Ткаченко, В.С. Кононов // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2010. – № 5. – С. 6-10.
4. Рахматуллин, Р.Р. Биопластический материал на основе гиалуроновой кислоты: биофизические аспекты фармакологических свойств // *Фармация*. – 2011. – №4. – С. 36-39.
5. Оптимизация лечения панкреонекроза: роль активной хирургической тактики и рациональной антибактериальной терапии / В.С. Савельев [и др.] // *Анналы хирургии*. – 2000. – № 2. – С. 12-16.
6. Репаративная регенерация роговицы в условиях применения наноструктурированного биополимера гиалуроновой кислоты / В.Н. Канюков [и др.] // *Офтальмохирургия*. – 2013. – №3. – С. 34-38.
7. Стадников, Б.А. Клинико-морфологическое обоснование применения гиалуроновой кислоты в лечении острого панкреатита: дис...канд. мед. наук. – М., 1991. – 196 с.
8. Тарасенко, В.С. Острый деструктивный панкреатит. Некоторые аспекты патогенеза и лечения: автореф. дис.... д-ра мед. наук. – Оренбург, 2000. – 48 с.
9. Хабаров, В.Н. Гиалуроновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине: монография / В.Н. Хабаров, П.Я. Бойко, М.А. Селянин. – М.: Практическая медицина, 2012. – 250 с.
10. Brun P., Cortivo R., Radice M., Abatangelo G.: Hyaluronan-based biomaterials in tissue engineering. *New Frontiers in Medical Sciences: Redefining Hyaluronan*. // *Symposium Proceedings, Padua, Italy*. – June 1999. – P. 269.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 579.842.1/2
© Коллектив авторов, 2015

Ю.З. Габидуллин, Р.С. Суфияров, М.М. Туйгунов,
М.Ю. Градусова, А.Ю. Лазарева

ВЛИЯНИЕ ШТАММОВ БАКТЕРИЙ *ENTEROBACTER SPP.*, *CITROBACTER SPP.*, *SERRATIA SPP.*, *E.COLI*, *PROTEUS SPP.* И ИХ СОКУЛЬТИВИРУЕМЫХ ВАРИАЦИЙ НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ МЫШЕЙ

В статье приведено сравнение влияния монокультур и сокультивируемых вариаций отдельных представителей условно-патогенных энтеробактерий родов *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *E.coli*, *Proteus spp.* на фагоцитарный процесс, который направлен на уничтожение чужеродного материала. Нарушение фагоцитоза под действием монокультур и ассоциаций условно-патогенных энтеробактерий может привести к иммунной недостаточности, поскольку нарушаются процессы продукции противовоспалительных цитокинов и хемокинов, процессинга бактериальных антигенов и презентации их эффекторами врожденного иммунитета Т-лимфоцитам. Было проведено сравнение показателей активности и интенсивности фагоцитоза перитонеальных макрофагов мышей, которые являются критерием при оценки иммунного статуса хозяина.

Эксперименты проводились на белых мышках-самцах линии СВА в количестве 100 животных в контрольной группе и по 100 животных в каждой экспериментальной группе. Оценку всех тестируемых параметров проводили через 12 – 36 – 72 часа после инокуляции монокультур и сокультивируемых вариаций.

Ключевые слова: бактерии, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *E.coli*, *Proteus spp.*, сокультивируемые вариации, фагоцитарный процесс, чужеродный материал, фагоцитоз, активность фагоцитоза, интенсивность фагоцитоза, иммунная недостаточность, бактериальные антигены, перитонеальные макрофаги мышей.

Yu.Z. Gabidullin, R.S. Sufiyarov, M.M. Tuigunov,
M.Yu. Gradusova, A.Yu. Lazareva

INFLUENCE OF STRAINS OF BACTERIA *ENTEROBACTER SPP.*, *CITROBACTER SPP.*, *SERRATIA SPP.*, *E.COLI*, *PROTEUS SPP.* SPECIES AND THEIR CO-CULTIVATED VARIATIONS ON PHAGOCYTE ACTIVITY OF PERITONEAL MICE MACROPHAGES

The paper presents a comparison of the influence of monocultures and co-cultivated variations of some species of opportunistic pathogenic species *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *E.coli*, *Proteus spp.* on phagocyte activity, directed to foreign substances elimination. Phagocytosis impairment can result in immune failure because the processes of detection of anti-inflammatory cytokines and chemokines production, processing of bacterial antigens and their presentation by effectors of hereditary immunity for T-lymphocytes are disturbed. The research was undertaken to study phagocyte activity and intensity indicators for mice peritoneal macrophages, which are the indices of their functional state.

The experiments were carried out on white male mice of CBA series. Both the experimental and control groups consisted of 100 animals. All the tested parameters were evaluated after 12-36-72 hours following the inoculation of monocultures and co-cultivated variations.

Key words: bacteria, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *E.coli*, *Proteus spp.*, co-cultivated variations, phagocytic process, foreign material, phagocytosis, phagocytosis activity, phagocytosis intensity, immune failure, bacterial antigens, mice peritoneal macrophages.

Выделенные при различных инфекционных процессах культуры условно-патогенных энтеробактерий характеризуются наличием ряда свойств, определяющих их потенциальную способность выживать в условиях внутренней среды макроорганизма благодаря их способности прикрепляться к энтероцитам и колонизировать их поверхность, а также противостоять факторам специфической резистентности организма хозяина [3]. Механизм взаимодействия многих патогенов с клеткой хозяина отличается значительной вариабельностью и неспецифичностью, что предопределяет многообразие клинических проявлений инфекционных процессов, вызванных ассоциациями микроорганизмов [8]. В связи с этим на сегодняшний день особую актуальность приобретает изучение особенно-

стей и характера взаимоотношений микроорганизмов в системе «патоген – хозяин».

Защита организма от факторов окружающей среды в значительной мере связана с макрофагами, которые могут действовать самостоятельно или в совокупности с клетками воспаления или иммунной системы в целом. В основе защитной функции макрофагов лежит фагоцитарный процесс, который направлен на уничтожение чужеродного агента.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось сравнительное изучение фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов при воздействии монокультур и сокультивируемых вариаций бактерий *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *E.coli*, *Proteus spp.*

Материал и методы

Эксперименты проводились на белых мышах-самцах линии СВА. Всего было задействовано 300 особей: 100 животных в контрольной группе и по 100 животных в каждой экспериментальной группе:

группа I – моделирование экспериментальной инфекции осуществляли внутрибрюшинным введением смеси бульонных монокультур *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *E.coli*, *Proteus spp.*, содержащих LT-энтеротоксин в дозе LD₅₀ – 5·10⁸ КОЕ/мл;

группа II – моделирование экспериментальной инфекции осуществляли внутрибрюшинным введением смеси сокультивируемых вариаций: *Enterobacter spp.*+*Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*+*Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*+*Serratia spp.*, *Enterobacter spp.*+*E.coli*, *Citrobacter spp.*+*E.coli*, *Serratia spp.*+*E.coli*, *Proteus spp.*+*Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*+*Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*+*Serratia spp.*, *Proteus spp.*+*E.coli* штаммов, содержащих LT-энтеротоксин в дозе LD₅₀ – 5·10⁸ КОЕ/мл;

группа III (контрольная) – проводилось введение стерильного бульона Хоттингера для исключения влияния внешних и внутренних факторов на характеристики оцениваемых иммунологических параметров.

Нами также были использованы штаммы *E.coli* ГИСК №280 (патент № 2293765); *E.coli* ГИСК №281 (патент № 2293764), которые были депонированы и запатентованы в Государственном НИИ стандартизации и контроля медицинских и биологических препаратов имени Л.А. Тарасевича, данные штаммы являются приоритетными как суперпродуценты термолabileного энтеротоксина.

При введении животным дозы LD₅₀ развивался инфекционный процесс, сопровождающийся выраженным снижением аппетита, веса, двигательной активности и изменением общего состояния, а также состояния шерстного покрова [5]. Данный подход исследований продиктован тем, что липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки бактериальной клетки является мощным иммуномодулятором таким, как и энтеротоксин. Комбинация их в эксперименте обеспечила дифференциальное влияние LT-энтеротоксина и ЛПС на клетки организма хозяина.

Фагоцитарную активность исследуемых клеток оценивали по их способности к захвату частиц полистирольного латекса. В основе этого метода лежит выделение макрофагов (Мф) и моноцитов (Мн) из перитонеального экссудата мыши. Сепарацию фагоцитирующих клеток проводили следующим образом:

резидентные ПМф у мышей получали промыванием брюшной полости охлажденной средой 199 с гепарином в концентрации 10 ед/мл или раствором Хенкса. Клетки после отмывания разводили до концентрации 10⁶ клеток на 1 мл средой 199, содержащей 200 мг/л L – глутамина, и вносили по 1 мл в «сапожки», на дне которых помещались покровные стекла. Инкубированные в течение 1 часа при температуре 37°C Мф прочно прикреплялись к поверхности стекла. Монослойную культуру 3 раза промывали раствором Хенкса. В полученной популяции клеток Мф составляли 25-35%, лимфоциты 60-70%. Примесь гранулоцитов не превышала 5%. Селезенку после извлечения и взвешивания разрезали ножницами на несколько частей и помещали в стеклянный гомогенизатор Поттера с неплотно притертым пестиком и путем 2-3 тракций выдавливали клеточную массу в охлажденную среду 199. Кровь у животных забирали из ретроорбитального синуса в силиконированные пробирки с 50 Ед гепарина [5].

Мононуклеарные клетки периферической крови получали путем градиентного центрифугирования в феколл-верографине (q=1,077) в течение 30 минут при 1500 об/мин. Клетки белого кольца отсасывали в силиконовые пробирки [5].

Полученные суспензии клеток фильтровали через слой капроновой сетки, отмывали средой 199 посредством центрифугирования в течение 10 минут при 1000 об/мин. Осадок ресуспендировали в необходимом количестве охлажденной среды 199 и определяли число клеток в камере Горяева. С помощью 0,1% раствора трепанового синего подсчитывали количество живых клеток. Полученные клеточные взвеси разводили средой 199 до нужной концентрации и использовали для постановки реакций.

Фагоцитарную активность исследуемых клеток определяли по их способности к захвату частиц полистирольного латекса. В основе метода лежит выделение Мф и Мн из клеточной суспензии в процессе культивирования, связанное с их адгезивной способностью (метод Хейфетца Л. Б.) [4].

К прилипшим и отмывым культурам мононуклеаров добавляли 0,1 мл взвеси стандартных частиц латекса диаметром 1,7 мкм в концентрации 10⁸ частиц/мл. Через 1 час культивирования в термостате при 37°C препараты ополаскивали в растворе Хенкса, монтировали на предметном стекле, фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому – Гимзе [8]. Микроскопию проводили с иммер-

сией. Учитывали активность фагоцитоза – количество мононуклеарных фагоцитов, содержащих частицы латекса в цитоплазме – и его интенсивность – число частиц латекса в 100 подсчитанных клетках в пересчете на 1 клетку или 100 клеток [4].

Статистическая обработка результатов проводилась общепринятыми методами вариационной статистики, а также с помощью компьютерной программы для статистических расчетов «StatBase» [1].

Результаты и обсуждение

В основе защитной функции макрофагов лежит фагоцитарный процесс, который направлен на уничтожение чужеродного материала. Взаимодействие микроорганизмов с макрофагами влечет за собой несколько последствий. Если микроорганизмы захватываются и перевариваются внутри макрофагов, то эти события могут оказаться достаточными для предотвращения дальнейшего развития инфекционного процесса. Однако многие патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в процессе эволюции паразитизма приобрели эффективные пути ускользания от действия фа-

гоцитарных клеток; некоторые из них способны противостоять поглощению фагоцитами, другие активно внедряются в антигенпрезентирующий комплекс (АПК) и свободно развиваются и реплицируются в клетках [9]. Нарушение фагоцитоза может привести к иммунной недостаточности, поскольку нарушаются распознавание продукции противовоспалительных цитокинов и хемокинов, процессинг бактериальных антигенов и презентация их эффекторами врожденного иммунитета Т-лимфоцитам [2]. Исходя из вышеизложенного нами были сравнительно изучены активность и интенсивность фагоцитоза перитонеальных макрофагов мышей под действием монокультур и сокультивируемых вариаций *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *E. coli*, *Proteus spp.*, являющихся показателем их функционального состояния.

Результаты изучения активности фагоцитоза выявили тенденцию к увеличению показателей активности фагоцитоза во всех экспериментальных группах с первых 12 часов исследования (рис.1). Статистическая обработка результатов приведена в табл. 1.

Таблица 1

Активность фагоцитоза монокультур и сокультивируемых вариаций бактерий родов *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *E. coli*, *Proteus spp.*

Активность фагоцитоза культуры бактерий	Сроки исследования, часы после введения культур		
	12 часов	36 часов	72 часа
<i>Enterobacter spp.</i> (LT+)	30,92±9,53%	46,4±2,79%	58,33±9,53%
<i>Citrobacter spp.</i> (LT+)	33,6±4,51%	40,80±3,67%	59,09±8,59%
<i>Serratia spp.</i> (LT+)	33,0±3,1%	44,2±1,99%	55,4±11,1%
<i>E.coli</i> (LT+)	29,2±2,32%	40,28±7,36%	50,32±4,68%
<i>Proteus spp.</i> (LT+)	34,3±18,23%	46,0±6,14%	56,0±6,19%
Ent.(LT+)+Citr. (LT+)	50,3±0,33%	77,8±7,8%	87,8±7,8%
Ent.(LT+)+Ser. (LT+)	55,5±0,75%	63,17±3,83%	87,7±1,77%
Citr. (LT+)+Ser. (LT+)	59,9±0,99%	78,8±1,18%	90,8±1,88
Ent. (LT+)+ <i>E.coli</i> (LT+)	53,03±1,33%	67,17±1,17%	79,99±2,19%
Citr.(LT+)+ <i>E.coli</i> (LT+)	59,3±1,33%	66,8±2,68%	78,2±2,82%
Serr.(LT+)+ <i>E.coli</i> (LT+)	55,5±0,75%	69,5±2,75%	85,5±2,45%
Prot.(LT+)+Ent.(LT+)	53,33±0,33%	68,8±2,68%	85,2±2,82%
Prot.(LT+)+Citr.(LT+)	55,5±0,75%	67,7±2,73%	86,6±2,64%
Prot.(LT+)+Serr. (LT+)	54,4±0,76%	67,8±2,20%	84,22±2,82%
Prot.(LT+)+ <i>E.coli</i> (LT+)	51,3±0,77%	66,6±2,44%	85,5±2,55%
Контроль	21,3±0,77%	20,6±2,44%	20,5±2,55%

Увеличение активности фагоцитоза можно объяснить тем, что при изучении иммунологических показателей реализуется суммация воздействия двух патогенов на активацию иммунных клеток.

Это зависит от многих причин, в частности от наличия синергизма или антагонизма внутриклеточных сигналов, возникающих между микроорганизмами.

Исходя из вышеизложенного в следующей серии опытов нами было проведено изучение интенсивности фагоцитоза при действии монокультур и сокультивируемых вариаций

Enterobacter spp., *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *E.coli*, *Proteus spp.* (рис. 2). Результаты статистической обработки представлены в табл. 2.

Результаты исследований показали отсутствие существенных различий в интенсивности фагоцитоза макрофагов у мышей, зараженных монокультурами бактерий *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *E.coli*, *Proteus spp.*, тогда как при сравнительном изучении активности фагоцитоза макрофагов монокультур и сокультивируемых вариаций обнаружена тенденция к увеличению изучаемого признака.

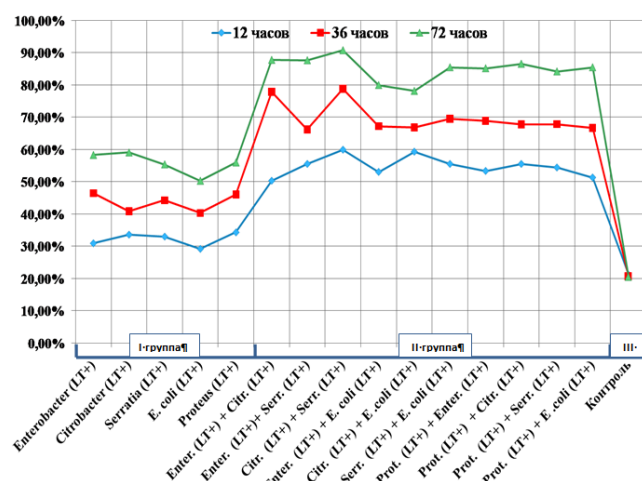


Рис. 1. Влияние монокультур и сокультивируемых *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *E. coli*, *Proteus* spp. на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов, полученных через 12, 36 и 72 часа после инокуляции (активность фагоцитоза), %

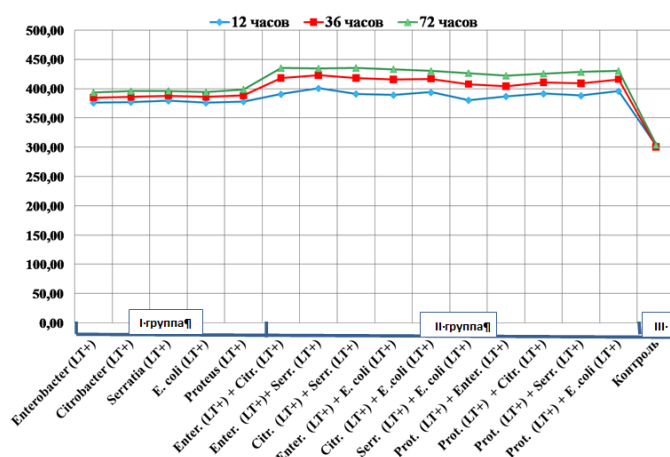


Рис. 2. Влияние монокультур и сокультивируемых вариаций бактерий *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *E. coli*, *Proteus* spp. на фагоцитарную интенсивность перитонеальных макрофагов, полученных через 12, 36 и 72 часа после инокуляции (интенсивность фагоцитоза), усл. ед.

Таблица 2

Интенсивность фагоцитоза монокультур и сокультивируемых вариаций бактерий родов *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *E. coli*, *Proteus* spp.

Интенсивность фагоцитоза культуры бактерий	Сроки исследования, часы после введения культуры		
	12 часов	36 часов	72 часа
<i>Enterobacter</i> spp. (LT+)	375,55±1,15 усл.ед.	384,6±6,44 усл.ед.	393,33±7,67 усл.ед.
<i>Citrobacter</i> spp. (LT+)	376,66±4,34 усл.ед.	385,88±4,12 усл.ед.	395,68±4,32 усл.ед.
<i>Serratia</i> spp. (LT+)	378,85±1,15 усл.ед.	387,8±2,21 усл.ед.	396,12±2,88 усл.ед.
<i>E.coli</i> (LT+)	375,58±4,42 усл.ед.	385,88±2,22 усл.ед.	394,2±2,8 усл.ед.
<i>Proteus</i> spp. (LT+)	377,77±2,33 усл.ед.	387,99±2,11 усл.ед.	398,68±1,32 усл.ед.
Ent.(LT+)+Cit. (LT+)	390,3±0,77 усл.ед.	417,8±2,22 усл.ед.	435,2±2,88 усл.ед.
Ent.(LT+)+Ser. (LT+)	400,25±0,75 усл.ед.	422,8±3,22 усл.ед.	434,4±2,60 усл.ед.
Citr. (LT+)+Ser. (LT+)	390,8±1,22 усл.ед.	417,8±2,22 усл.ед.	435,5±4,55 усл.ед.
Ent. (LT+)+ <i>E.coli</i> (LT+)	388,8±1,22 усл.ед.	415,5±2,55 усл.ед.	433,33±2,77 усл.ед.
Citr.(LT+)+ <i>E.coli</i> (LT+)	393,3±0,77 усл.ед.	416,5±3,55 усл.ед.	430,3±2,22 усл.ед.
Serr.(LT+)+ <i>E.coli</i> (LT+)	379,9±1,11 усл.ед.	407,5±2,55 усл.ед.	426,6±2,44 усл.ед.
Prot.(LT+)+Ent.(LT+)	386,6±0,44 усл.ед.	403,8±2,22 усл.ед.	422,2±2,88% усл.ед.
Prot.(LT+)+Citr.(LT+)	391,1±0,99 усл.ед.	410,5±1,55 усл.ед.	425,5±5,55 усл.ед.
Prot.(LT+)+Serr. (LT+)	387,7±0,33 усл.ед.	408,88±2,22 усл.ед.	428,5±1,55 усл.ед.
Prot.(LT+)+ <i>E.coli</i> (LT+)	395,5±0,75 усл.ед.	415,8±4,22 усл.ед.	430,3±1,77 усл.ед.
Контроль	302,3±1,77 усл.ед.	300,6±2,44 усл.ед.	303,5±2,55 усл.ед.

Заключение

Таким образом, действие монокультур бактерий *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *E.coli*, *Proteus* spp. способно увеличивать показатели активности и интенсивности фагоцитоза перитонеальных макрофагов мышей, тогда как суммарное действие сокуль-

тивируемых вариаций штаммов, продуцирующих LT-энтеротоксин (LT+)+(LT+), оказывает более выраженное влияние на вышеуказанные признаки, что может служить предпосылкой к отнесению ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* к этиологически значимым.

Сведения об авторах статьи:

Габидуллин Юлай Зайнуллович – к.м.н., ассистент кафедры микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: guz010877@mail.ru.
Суфияров Ринат Сабитович – д.м.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rinat_suf@mail.ru.
Туйгунов Марсель Маратович – д.м.н., зав. кафедрой микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: tuygunov@mail.ru.
Градусова Мария Юрьевна – студентка ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gradusova@mail.ru.
Лазарева Анна Юрьевна – студентка ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nyrok.laz@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин, И.П. Статистические методы в микробиологических исследованиях. / И. П. Ашмарин, А.А. Воробьев. – СПб.: изд-во мед. литературы, 1962. – С.180.
2. Бухарин, О.В. Механизмы выживания бактерий. / О.В. Бухарин, А.Л. Гинцбург, Ю.М. Романова, Г.И. Эль-Регистан. – М.: Медицина. – 2005. – 367 с.
3. Бухарин, О.В. Экологическая детерминированность внутривидового разнообразия патогенных бактерий / О.В. Бухарин, В.А. Гриценко // Микробиолог. – 2000. – №1. – С.103-105.
4. Долгушин, И.И. Нейтрофилы и гомеостаз / И.И. Долгушин, О.В. Бухарин. – Екатеринбург, 2001. – 259 с.
5. Долгушин, И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов: монография / И.И. Долгушин, Ю.С. Андреева, А. Ю. Савочкина. – М.: РАМН, 2009. – 208 с.
6. Ивашина, И.Б. Большой практикум «Микробиология». / И.Б. Ивашина. – М.: Проспект науки, 2014. – 112 с.
7. Камышева, К. С. Микробиология, основы эпидемиологии и методы микробиологических исследований / К.С. Камышева. – Ростов: Феникс, 2014. – С. 346.
8. Хуснутдинова, Л.М. Межбактериальные взаимодействия на слизистой оболочке миндалин человека: автореф. дис.... канд. мед. наук. – Оренбург, 2004. – 23 с.
9. Шишкова, Ю.С. Роль нейтрофилов в формировании колонизационной резистентности слизистых оболочек: автореф. дис.... д-ра мед. наук. – Челябинск, 2010. – 38 с.

УДК 616-009.28

© Р.А. Ибатуллин, Р.В. Магжанов, В.Ф. Туник, 2015

Р.А. Ибатуллин¹, Р.В. Магжанов¹, В.Ф. Туник²**ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ КАБИНЕТА БОТУЛИНОТЕРАПИИ
В РЕСПУБЛИКАНСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ (Г. УФА)**¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

С 2012 г. на базе поликлиники Республиканской клинической больницы (г. Уфа) организована работа кабинета ботулинотерапии. Наиболее эффективна ботулинотерапия при спастической кривошее, блефароспазме, лицевом гемиспазме, спастических состояниях, вызванных детским церебральным параличом, инсультом и рядом других неврологических заболеваний. Ежедневно на прием в кабинет ботулинотерапии обращаются от 2 до 5 и более пациентов. Одной из причин недостаточной эффективности работы кабинета ботулинотерапии является малая осведомленность врачей и пациентов о показаниях и преимуществах такого вида специализированной помощи больным. Дальнейшему совершенствованию работы кабинета будут способствовать внедрение новых современных методов исследования и лечения, изучение эпидемиологии экстрапирамидных заболеваний в РБ, широкое информирование медицинских работников и пациентов.

Ключевые слова: ботулинотерапия, кабинет ботулинотерапии, мышечные дистонии.

R.A. Ibatullin, R.V. Magjanov, V.F. Tunik

**MANAGEMENT OF THE CENTER OF BOTULINUM TOXIN THERAPY
IN REPUBLICAN CLINICAL HOSPITAL (CITY OF UFA)**

The Center of botulinum toxin therapy in Republican Clinical Hospital (city of Ufa) was founded in 2012. Botulinum toxin therapy is the most effective in cervical dystonia, blepharospasm, facial hemispasm, spasticity related to cerebral palsy, stroke and other neurological disorders. Up to 5 patients and more come to the Center every day. One of the causes of relatively low effectiveness of the work of the Center is little awareness of physicians and patients about indications and advantages of such specialized method of treatment. Further optimization of the work at the Center will make possible implementation of new methods of diagnosing and treatment and study of epidemiology of extrapyramidal diseases in the Republic of Bashkortostan as well as promoting public awareness of health care professionals and patients.

Key words: center of botulinum toxin therapy, botulinum toxin therapy, muscular dystonias.

Ботулинотерапия (БТ) – это метод лечения ботулотоксином различных заболеваний, проявляющихся мышечным спазмом, болью и вегетативной дисфункцией. Ботулинический токсин типа А (БТ-А) является наиболее сильнодействующим из 7 нейротоксинов, вы-

рабатываемых анаэробом *Cl. botulinum*. Принцип действия БТ-А заключается во временном блоке передачи импульса с нервного волокна на мышцу, в результате чего мышца ослабевает. Локальное введение БТ-А в лечебных дозах приводит к развитию дозозави-

симой хемоденервации и долговременному расслаблению мышц.

Нервно-паралитическое действие токсина с целью лечения различных заболеваний нервной системы используется в мире в течение более чем 30 лет. В России в 2014 году отмечено двадцатилетие применения метода [1]. В Республике Башкортостан (РБ) препараты БТ-А используются с начала 2000 гг. Высокая эффективность и максимальная безопасность применения препаратов БТ-А подтверждены всеми правилами доказательной медицины [3]. В настоящее время в нашей стране зарегистрированы следующие препараты БТ-А: Диспорт (Франция), Ботокс (США), Ксеомин (Германия), Лантокс (Китай) и Релатокс (Россия).

Начиная с 2012 года в поликлинике Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (РКБ) организована работа кабинета ботулинотерапии (КБТ). Прием ведется квалифицированным врачом-неврологом, осуществляющим консультативный прием больных для решения вопроса о проведении БТ, а также саму процедуру инъекций ботулотоксина. Пациенты направляются неврологами поликлиники и стационара РКБ, городских поликлиник и стационаров. Запись больных ведется также и через единую электронную регистратуру республики.

Ежедневно на приеме в КБТ бывают от 1 до 5 и более пациентов, среди которых вновь направленные (первичные) и повторные больные, обратившиеся с целью проведения инъекций препаратов БТ-А. Сеанс введения препаратов БТ-А занимает в среднем от 10 до 30 и более минут. Длительность процедуры зависит не только от выраженности и сложности клинических проявлений (гиперкинеза, спастики и пр.), но также и от необходимости проведения дополнительных инструментальных пособий с целью увеличения точности введения препарата БТ-А. Количество вводимого препарата зависит от нозологической формы, степени выраженности клиники заболевания, массы пациента, а также от наличия самого препарата БТ-А в достаточном количестве. Наличие группы инвалидности у больного дает основание получать препарат бесплатно за счет средств федерального бюджета в поликлиниках по месту жительства. Необходимая доза препарата БТ-А в каждом конкретном случае может варьировать от одного до нескольких (4-6 и более) флаконов.

Лечение большинства больных осуществляется в амбулаторных условиях и предполагает периодическую коррекцию те-

рапии на основании жалоб пациента и объективизации состояния с помощью специфических тестов. При наличии показаний и необходимости проведения дополнительного обследования с целью уточнения диагноза или назначения вспомогательных методов лечения проводится госпитализация больных в стационар РКБ.

Внутримышечные или подкожные инъекции препарата производятся в места гиперактивности мышц с целью получения частичного паралича. Мышцы при этом должны быть расслаблены, чтобы выраженность непроизвольных движений была ослаблена, но произвольный контроль над ними был бы сохранен.

Действие БТ-А начинается, как правило, через 7-14 дней. Максимально выраженная мышечная слабость развивается к концу первого месяца. Продолжительность эффекта в среднем начинает ослабевать через 3-6 месяцев, что требует повторения инъекций 2-3 раза в год. В большинстве случаев препараты БТ-А переносятся удовлетворительно. Побочные эффекты встречаются достаточно редко и в основном включают в себя местные реакции, проходящие, как правило, в течение некоторого времени самостоятельно [1].

Одними из важных задач БТ являются правильный выбор мышц-мишеней и точность введения препарата ботулотоксина в вовлеченную мускулатуру. С целью наибольшей точности введения БТ-А используются дополнительные методы контроля, такие как компьютерная (или магнитно-резонансная) томография, ультразвуковое исследование (УЗИ) и электромиография (ЭМГ). Проведение всех перечисленных исследований возможно в условиях РКБ, но чаще в работе используются УЗИ и ЭМГ. Относительная простота проведения данных процедур, быстрота получения информации, точность в определении мышцы позволяют значительно повысить эффективность БТ.

Подавляющее большинство больных, обращающихся в КБТ, составляют пациенты с мышечными дистониями и спастичностью мышц после перенесенных органических заболеваний нервной системы (инсульт, травма и пр.). Инъекции БТ-А стали методом выбора для лечения фокальных мышечных дистоний, сопровождающихся мышечными спазмами, при которых общепринятая медикаментозная терапия малоэффективна и часто сопровождается побочными эффектами. Дистонии представляют собой неритмичные насильственные движения в различных частях тела с измене-

ниями мышечного тонуса и формированием патологических поз.

Специалистом КБТ ведутся учет и регистр больных с мышечными дистониями, насчитывающий на сегодня более 250 больных. Распространенность заболевания среди взрослого населения РБ составила 7,8 на 100 тысяч населения. По результатам Европейского мультицентрового исследования этот показатель составляет 15,2 на 100 тыс. населения [7]. Предполагается, что в отношении дистоний имеет место как недостаточная, несвоевременная, так и неправильная диагностика. Количество обращающихся непрерывно растет, среди них не только недавно заболевшие пациенты, но и больные, имевшие дистонические расстройства в течение нескольких лет (до 30 лет), но не знавшие о возможности коррекции недуга с помощью препаратов БТ-А. Некоторым из больных даже были проведены оперативные вмешательства, однако гиперкинезы не удалось купировать, после чего пациенты обратились с целью проведения БТ. Вероятно, подобная ситуация указывает на недостаточную осведомленность как самих пациентов, так и врачей о БТ как о методе первой очереди выбора в лечении фокальных дистоний.

Наиболее часто встречающейся разновидностью фокальной мышечной дистонии (52%) среди всех форм дистоний явилась спастическая кривошея (СК). Патологическое положение головы обычно без труда определяется визуально. Насильственные движения могут приводить к пролапсу межпозвоночного диска, компрессионной радикулопатии и миелопатии. При основных формах СК наблюдается патологическая поза с вращением или поворотом шеи и головы в сторону (тортиколлис) или с наклоном головы в одну из сторон (вперед – антероколлис, назад – ретроколлис, вправо или влево – латероколлис). Эффект БТ достигается у 75-95% больных [4, 5]. Нередко спастическая кривошея может сопровождаться дистоническими гиперкинезами другой локализации – оромандибулярной дистонией, блефароспазмом, писчим спазмом или тремором рук.

Второй по встречаемости формой дистонии является краниальная дистония (18%), сопровождающаяся вовлечением мышц лица и жевательной мускулатуры. Как правило, болезнь начинается с блефароспазма, лишь позже к гиперкинезу присоединяется дистония нижней части лица. В типичных случаях блефароспазм начинается с учащенного моргания, к которому присоединяются зажмуривания, постепенно становящиеся более частыми и ин-

тенсивными, такими, что больной не в состоянии преодолеть их даже с помощью пальцев рук. В тяжелых случаях больные блефароспазмом становятся функционально слепыми. Эффективность инъекций ботулотоксина при блефароспазме достигает 90-95%.

Одной из частых (18%) причин обращения пациентов к ботулинотерапевту является лицевой гемиспазм, характеризующийся пароксизмами односторонних непроизвольных спазмов мимических мышц. Лицевой гемиспазм не вызывает тяжелых нарушений функций, однако приводит к социальной дезадаптации, затруднению установления межличностных контактов как в процессе реализации профессиональной деятельности, так и при самообслуживании. Эффективность препаратов БТ-А достигает 90-100%.

Все виды краниальной и цервикальной дистоний сопровождаются выраженными эмоционально-аффективными расстройствами в виде депрессии и тревоги.

Дистонические гиперкинезы других частей тела и конечностей встречались гораздо реже (12%) указанных выше форм, однако они также вызывают серьезные нарушения двигательных функций, ограничивая больного профессионально и в быту. Таким и является, к примеру, писчий спазм. Он сопровождается скованностью и напряжением мышц кисти, что приводит к затруднению письма или других видов профессиональной деятельности при схожих состояниях (например, спазм гитариста, жонглера и пр.). Еще более редкой формой дистонического гиперкинеза является дистония стопы.

Следующим важным показанием к проведению БТ является спастичность, характеризующаяся повышением мышечного тонуса и приводящая к различной степени выраженности двигательных, болевых или других функциональных расстройств в парализованных конечностях. Феномен спастичности сопровождает многие наиболее часто встречающиеся неврологические заболевания. Так, после инсульта спастичность встречается у трети, при рассеянном склерозе – примерно у половины, а при детском церебральном параличе – более чем у 80% пациентов [1, 2, 6]. Многочисленные исследования показали высокую эффективность и минимальное количество побочных эффектов БТ при лечении спастичности. Несомненными преимуществами БТ при лечении спастичности являются быстрый локальный продолжительный эффект, простота, безопасность и фармакоэкономическая эффективность метода. Про-

водимая при спастике БТ уменьшает боль, предотвращает развитие контрактур, улучшает двигательную активность, гигиену и уход, а также уменьшает нагрузку на лицо, осуществляющее уход (одевание, кормление, перемещение и мытье больного). Наконец, немаловажным фактором и показанием к БТ является и эстетическая коррекция нарушений при спастичности.

За время работы КБТ препараты БТ-А регулярно использовались при лечении симптомов самого широкого спектра неврологических заболеваний, сопровождающихся гиперкинезами или гипертонусом мышц. БТ применяется для лечения проявлений нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма, гепатолентикулярная дегенерация, или болезнь Вильсона – Коновалова), нейроинфекций (последствия клещевого энцефалита), мышечно-тонических и болевых синдромов разной этиологии (боли в спине, головные боли), а также с целью устранения асимметрии лица или эстетической коррекции (при неврите лицевого нерва или при мимических морщинах) и для лечения гипергидроза.

БТ представляет собой динамично развивающееся направление. Показания к БТ расширяются не только в неврологии, но и в других специальностях медицины. Введение ботулотоксина успешно применяется и для лечения заболеваний и состояний, находящихся на стыке неврологии и других дисциплин медицины (стоматология, косметология, офтальмология, урология и др.).

Таким образом, БТ представляет собой метод лечения, обладающий очевидными преимуществами: высокой избирательностью, обратимостью, доказанной эффективностью и безопасностью действия препаратов БТ-А.

В мировую практику довольно активно внедряются и хирургические методы лечения заболеваний, сопровождающихся мышечным гипертонусом. Все большее распространение получают стереотаксическая деструкция и глубокая стимуляция подкорковых структур (таламус, базальные ядра). Одной из задач КБТ является своевременное направление больных на консультацию к специалистам ведущих нейрохирургических центров страны

(Москва, Тюмень и др.) с целью определения показаний к применению оперативных методов лечения заболеваний. Показанием к такому лечению может явиться прогрессирующее течение заболевания или генерализованный характер нарушений. В истекшем 2014 году четверым больным с генерализованными формами мышечных дистоний были проведены оперативные вмешательства с целью осуществления глубокой стимуляции мозга. Пациенты отмечают значительное улучшение состояния после проведенного лечения.

Несмотря на высокую эффективность БТ основным недостатком лечения препаратами БТ-А остается их высокая стоимость. Наличие группы инвалидности предполагает бесплатное получение препаратов ботулотоксина. Однако сложилась парадоксальная ситуация со льготным обеспечением препаратами, при которой, несмотря на явное ограничение трудоспособности при ряде заболеваний (блефароспазм, спастическая кривошея, эссенциальный тремор), пациенты не могут получить подтверждения инвалидности при проведении медико-социальной экспертизы. А пациенты, получившие инвалидность, могут ее лишиться (и в том числе льготного доступа к препарату) после проведенных инъекций.

К причинам недостаточной эффективности работы КБТ можно отнести и малую осведомленность врачей города и республики о показаниях и преимуществах такого вида специализированной помощи больным. К сожалению, пациенты не располагают полной информацией о возможностях данного метода лечения и не получают своевременного направления на консультацию в КБТ поликлиники РКБ.

В дальнейшем планируется совершенствование работы кабинета ботулинотерапии путем улучшения диагностики с использованием новых клинических и дополнительных методов обследования, расширения использования современных методов лечения, установления эпидемиологии отдельных экстрапиримидных заболеваний в РБ, продолжения просветительской и научной деятельности. Специалисты кабинета надеются на понимание и поддержку организаторов здравоохранения.

Сведения об авторах статьи:

Ибатуллин Роберт Альбертович – доцент кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: robib@ufanet.ru.

Магжанов Рим Валеевич – профессор, зав. кафедрой неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mcjanoff@yandex.ru.

Тунник Валерий Федорович – зав. отделением неврологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: tunik@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание/ под ред. С.Л. Тимербаевой. – М.: Практическая медицина, 2014. – 416 с.

2. Батышева, Т.Т. Лечение спастичности у детей с церебральными параличами: методические рекомендации. – М., 2011. – 34 с.
3. Орлова, О.Р. Клинико-физиологические основы ботулинотерапии / О.Р. Орлова, С.Л. Тимербаева, А.Л. Куренков // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам II Национального конгресса / под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. – М., 2011. – С. 227-231.
4. Тимербаева, С.Л. Ботулотоксин-А – высокоэффективное средство лечения фокальных дистоний / С.Л. Тимербаева, И.А. Иванова-Смоленская, Е.Д. Маркова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2000. – № 5. – С. 32-35.
5. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению / под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 608 с.
6. Barnes M.P. Spasticity in multiple sclerosis / M.P. Barnes, R.M. Kent, J.K. Semlyen, K.M. McMullen // Neurorehabil Neural Repair. – 2003. – Vol. 17. – №1. – P. 66-70.
7. Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries // J. Neurol. – 2000. – Vol. 247. – № 10. – P. 787-792.

УДК 614.8:617.3

© Б.Ш. Минасов, Н.В. Афанасьева, 2015

Б.Ш. Минасов, Н.В. Афанасьева
**ЭТАПНОЕ ОКАЗАНИЕ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ В ДОРОЖНО-
 ТРАНСПОРТНЫХ ПРОИСШЕСТВИЯХ (КАРТА МАРШРУТИЗАЦИИ)**
*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

При тяжелых сочетанных травмах в ДТП в большинстве случаев часть повреждений у пациентов своевременно не диагностируется, проходит незамеченными, что приводит в дальнейшем к развитию осложнений и удлинению сроков лечения. Концепция оказания помощи при ДТП должна предусматривать преемственность, строгое соблюдение медико-экономических стандартов и протоколируемость от места происшествия до полной социальной и профессиональной реинтеграции пострадавших. Все этапы маршрутизации: скорая помощь, травмоцентры всех уровней, реабилитационные учреждения – должны включаться в стройные схемы гуманитарных технологий. На основе проведенного анализа разработана дорожная карта маршрутизации, которая позволяет предвидеть все возможные повреждения при травме, полученной в ДТП, учитывая характер повреждений, а также обеспечивает оказание пострадавшим медицинской помощи на всех этапах, способствует преемственности между службой скорой медицинской помощи, лечением в стационаре, долечиванием и реабилитацией пациента на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: сочетанная травма; травма, полученная в ДТП; дорожная карта маршрутизации; этапы оказания медицинской помощи.

B.Sh. Minasov, N.V. Afanasyeva
**STAGES OF RENDERING AID TO VICTIMS
 OF ROAD ACCIDENTS (ROUTING TABLE)**

In severe combined injuries after road accidents in most cases some injuries are not diagnosed in a timely manner, passing unnoticed, leading eventually to the development of complications and the lengthening of the duration of treatment. The concept of aid rendering in case of road accident should provide continuity, adherence to medical and economic standards and logged from the scene to the full social and professional reintegration of the victims. All routing steps: first aid, traumatic centers of all levels, rehabilitation institutions - should be included in the schemes of humanitarian technologies. Based on the performed analysis we developed a road routine table, which enables to anticipate all the possible damage from injuries sustained in an accident, given the nature of the damage, and also provides medical assistance to victims at all stages, contributes to the continuity between the ambulance service, hospital care, follow-up and rehabilitation of patients at the outpatient stage.

Key words: combined trauma; injury received in an accident; Roadmap routing; stages of medical care.

Дорожно-транспортные происшествия в современном обществе обрели массовый характер и в связи с увеличением интенсивности транспортных коммуникаций в урбанизированных странах из проблемы медицинской уже давно стали проблемой общегосударственного уровня [1,2]. Тяжесть повреждений, полученных при подобного рода событиях, зачастую носит фатальный характер, и спасение жизни пострадавших без эффективной медицинской помощи невозможно.

Гипнотизм фатальности сочетанных повреждений, полученных в ДТП, сковывает лечебное вмешательство, смещая приоритеты основных целей и задач восстановления пострадавших. Спасение жизни становится ос-

новной и зачастую единственной задачей, а полученные увечья, дефекты и осложнения воспринимаются как неизбежные [3,8,9]. Однако современный уровень развития общества расширяет рамки притязаний потребителей медицинских услуг, и все в большей степени назревает необходимость создания протоколов не только уровня понесенного ущерба и функциональных возможностей, но и социально-бытовой адаптации.

Цель исследования – разработать карту маршрутизации при оказании специализированной помощи жертвам ДТП на основе комплексного подхода, включающего алгоритм оказания медицинской помощи от места происшествия до полной реабилитации.

Материал и методы

Анкетирование как жертв ДТП, так и медицинских бригад, сравнительный ретроспективный анализ историй болезни и протоколов ГИБДД позволили разработать схемы краш-события [4] и структуры повреждений у каждого из фигурантов в зависимости от его ролевого участия.

Разработанная маршрутная карта оказания помощи пострадавшим в ДТП призвана сопровождать пациента с места происшествия до окончательной социальной, профессиональной и бытовой реинтеграции. Данная схема облегчает системную диагностику повреждений у жертв дорожно-транспортного происшествия [5,6,7].

Предложенная концепция оказания помощи пострадавшим в ДТП предполагает принятие лечебно-тактических решений лицом первого контакта, что чрезвычайно важно для эффективности всех последующих этапов. Врач (фельдшер) станции скорой медицинской помощи имеет соответствующее оснащение, обладает правами и знаниями для оказания экстренной помощи и в то же время видит на месте происшествия все элементы транспортного конфликта, позволяющие объективно оценить механогенез краш-события. Ответственное лицо, призванное принять незамедлительное решение, в первую очередь должно оценить ситуацию, количество пострадавших и специфическую деформацию кузова автомобиля. Это позволяет более объективно представить глубину повреждений у всех пострадавших. Диагностическая настороженность облегчает осмотр органов и систем. Простая и последовательная схема легко вкладывается в акт протоколирования места происшествия, что обрамляет не только медицинские, но и правовые, и экспертные стороны этого вида сложной деятельности.

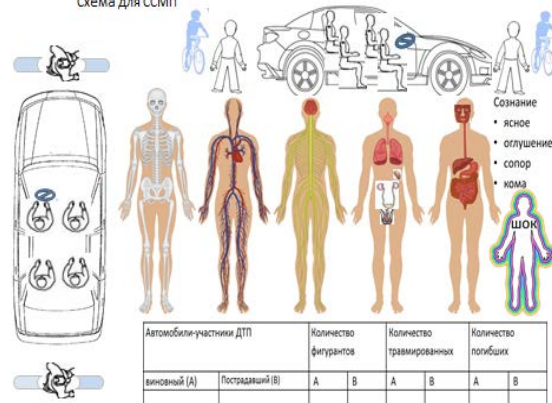
Результаты и обсуждение

Согласно предлагаемой нами карте маршрутизации, на предложенной схеме (рис.1) медработник I контакта (как правило, это сотрудник скорой помощи) первым вносит индикацию повреждений, полученных жертвой ДТП, отмечает механизм травмы и имеющиеся деформации кузова транспортного средства, а также весь спектр повреждений организма по органам и системам.

На II этапе оказания медицинской помощи пострадавшим в ДТП врач – специалист травмоцентра или крупного стационара получает исходные характеристики краш-события наряду с оценкой повреждений по всем органам и системам, проводит углубленную и

расширенную диагностику и оценку всех инсufficientных элементов в соответствии с механогенезом полученных повреждений. На этом этапе представляется возможность полноценной и окончательной диагностики всего спектра полученных увечий, а также патогенетической оценки наиболее вероятных осложнений, включая поздний период травматической болезни (рис. 2).

И. Первая медицинская помощь при ДТП. Схема для ССМП



И. Первая медицинская помощь при ДТП. Схема для ССМП

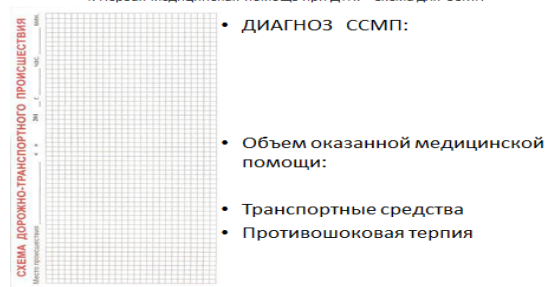


Рис.1. Схема маршрутизации для ССМП (I этап оказания медицинской помощи)

II. Медицинская помощь при ДТП. Схема для стационара

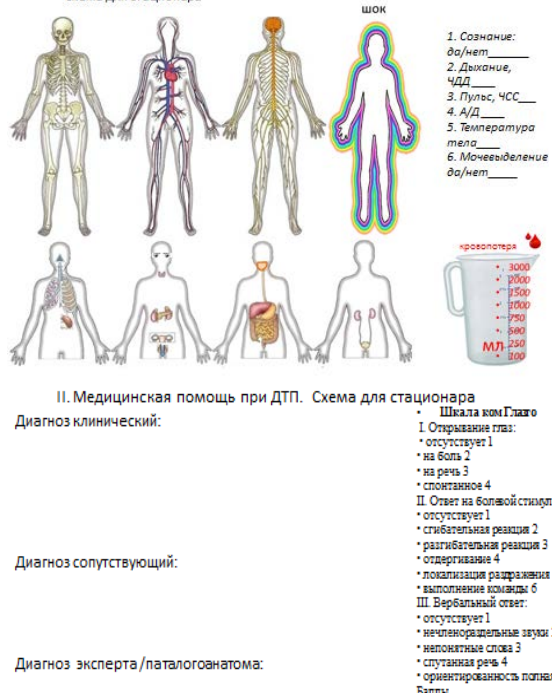


Рис. 2. Схема маршрутизации для стационара (II этап оказания медицинской помощи)

На III этапе (рис.3) оказания помощи врач-реабилитолог получает полную картину повреждений, осложнений и реабилитационных ожиданий (прогноз).

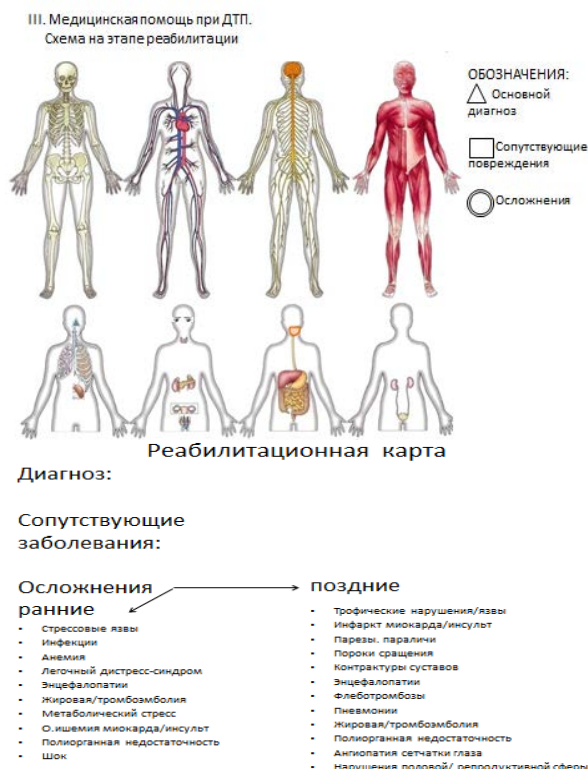


Рис. 3. Схема маршрутизации для диспансера и/или стационара на этапе реабилитации (III этап оказания медицинской помощи)

Реабилитационные ожидания зачастую не соответствуют изначальному прогнозу. И большинство авторов склонны объяснять синдромом взаимного отягощения повреждений. Ретроспективный анализ и углубленные обследования позволили установить, что большая часть неоправданных ожиданий сопряжена с неполноценной и недостаточной диагностикой всей гаммы полученных в ДТП повреждений.

Упрощенная схема мониторингирования бытовой, социальной, профессиональной реинтеграции пострадавшего в ДТП отражает объективную картину и раскрывает степень утраты бытовых, социальных и профессиональных навыков, которые ложатся в основу правовых и медицинских рекомендаций и экспертизы качества лечения.

Ведение карты позволяет упорядочить оказание медицинской помощи, снизить количество осложнений, раскрыть глубину характера повреждений за счет объемного представления структуры повреждений на всех этапах медицинской помощи, а также облегчает мониторингирование эффективности лечения, реабилитации и социальной адаптации пациента.

При лечении пациента с тяжелой сочетанной травмой в рамках медико-экономических стандартов основные события завершаются после этапа стационарного лечения [5,8,9]. В связи с особенностью организации медицинской помощи такой пациент выпадает из поля зрения врача специалиста-реабилитолога. При использовании инструмента дорожной карты врачебный контроль завершается только после полной профессиональной трудовой реинтеграции пациента (рис.4).

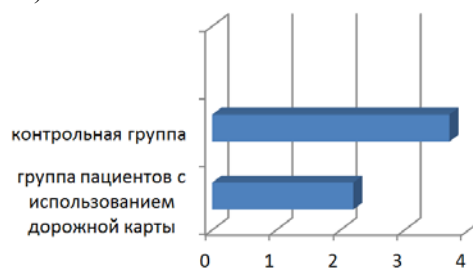


Рис. 4. Отдаленные результаты лечения пострадавших с политравмой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), баллы

Клинический случай

На рис. 5,6,7,8 представлены заполненные схемы маршрутизации для всех этапов оказания медицинской помощи пострадавшей в ДТП.



Рис.5. Обстоятельства и механизм травмы, схема ДТП (I этап карты)

Диагноз врача скорой помощи: тяжелая сочетанная травма; закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ), ушиб головного мозга?; тупая травма грудной клетки, закрытый перелом ребер справа?; перелом костей таза?; открытый перелом нижней трети правой плечевой кости; закрытый перелом нижней трети правой бедренной кости; травматико-геморрагический шок 3-й степени (рис.5).

Диагноз, поставленный в травмоцентре: тяжелая сочетанная травма; закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ), ушиб головного мозга легкой степени; тупая травма грудной клетки с закрытым переломом III-IV-V ребер справа со смещением отломков без повреждения легкого; ушиб правого легкого; открытый многооскольчатый внутрисуставной перелом правой плечевой кости, дистального эпифиза локтевой кости правого предплечья со смещением отломков; закрытый чрезвертлужный нестабильный перелом костей таза с разрывом левого крестцово-подвздошного сочленения; закрытый оскольчатый перелом нижней трети правой бедренной кости со смещением отломков. Осложнения: травматический и геморрагический шок 3-й степени, легочный дистресс-синдром; реактивный плеврит справа (рис.6).

♀, 36 лет (пассажирка а/м Нексия)

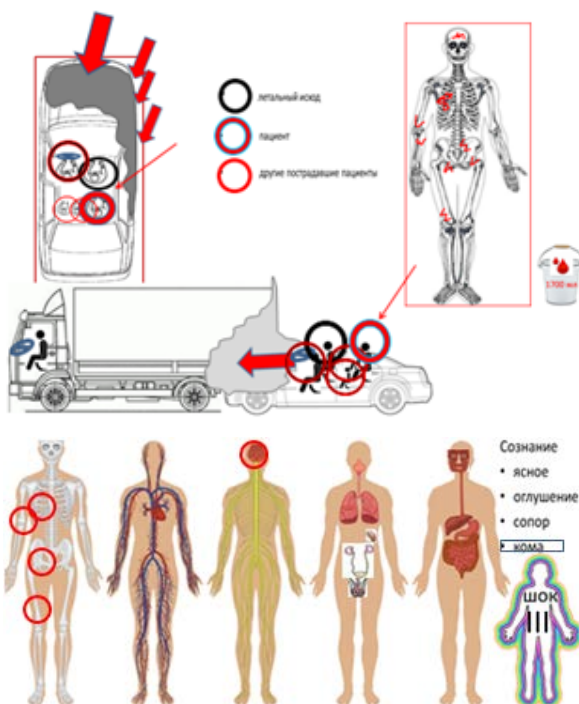


Рис.6. Карта маршрутизации после I этапа оказания медицинской помощи

Дигноз, выставленный на этапе реабилитации: состояние после тяжелой сочетанной травмы; травматическая болезнь в отдаленном периоде; сросшиеся переломы правой плечевой и локтевой костей с наличием металлоконструкции; сросшийся перелом нижней трети правого бедра с наличием металлоконструкции; сросшийся перелом костей таза. Осложнения: посттравматическая энцефалопатия; посттравматический правосторонний гонартроз с нестабильностью связок коленного сустава; смешанная контрактура правого локтевого сустава (рис.7).

Структура повреждений (II этап оказания помощи)

При поступлении



В послеоперационном периоде



♀, 36 лет (пассажирка а/м Нексия)

♀, 36 лет (пассажирка а/м Нексия)

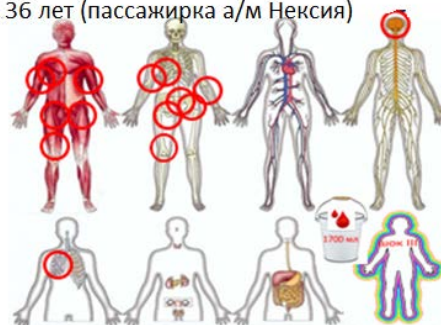
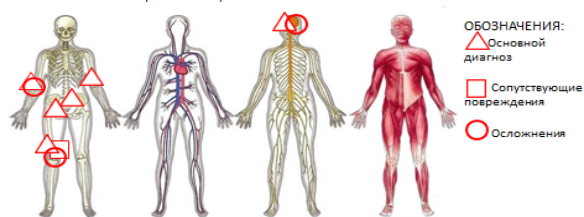


Рис.7. Карта маршрутизации после II этапа оказания медицинской помощи (лечение в стационаре/травмоцентре)

III. Медицинская помощь при ДТП. Схема на этапе реабилитации



♀, 36 лет (пассажир)	Дефекты диагностики	Осложнения травмы в ДТП
Правый локтевой сустав	-	Смешанная контрактура
Правый коленный сустав	Повреждение связок	Посттравматический гонартроз. Нестабильность связок коленного сустава
ЦИС	-	Посттравматическая энцефалопатия

♀, 36 лет (пассажирка) Функциональный исход через 2 года после травмы в ДТП

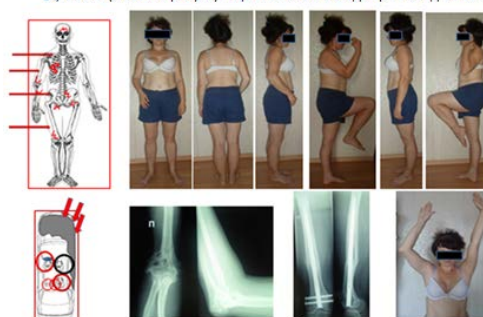


Рис.8. Карта маршрутизации для III этапа оказания медицинской помощи (функциональный исход)

Выводы

Высокая частота различного рода осложнений, инвалидизация и высокие параметры летальности даже при своевременном эффективном оказании помощи раненым на ранних фазах оказания помощи потребовали усовершенствования медицинской помощи не только на всех этапах, но и вплоть

до социально-бытовой и профессиональной реинтеграции. Одним из эффективных инструментов снижения диагностических ошибок и осложнений у жертв ДТП может быть использование единой доктрины и четкой маршрутизации дорожной карты.

Схема маршрутизации позволяет отразить все возможные повреждения при травме, полученной в ДТП, учитывая их характер, а также обеспечивает оказание пострадавшим медицинской помощи на всех этапах: способствует установлению преемственности между службой скорой

медицинской помощи, лечением в стационаре, долечиванием и реабилитацией пациента на амбулаторном этапе (вплоть до выхода на работу)

Дорожная карта маршрутизации пострадавшего в ДТП позволяет провести мониторинг состояния и оказания помощи пациенту на всех этапах восстановления после полученной травмы. Эта технология унифицирует и упрощает проведение экспертизы качества оказания медицинской помощи и регулирует организационные и правовые стороны этого социально значимого события.

Сведения об авторах статьи:

Минасов Булат Шамильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Афанасьева Наталья Владимировна – ассистент кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: natalymed@rambler.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Организация и оказание скорой медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях / под ред. С.Ф. Багненко, В.В. Стожарова, А.Г. Мирошниченко. – СПб., 2011. – 400 с.
2. Соколов В.А. Дорожно-транспортные травмы: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 176 с.
3. Первая помощь при дорожно-транспортных происшествиях / Б.Ш. Минасов [и др.]. – Уфа, 2012. – 52 с.
4. Военно-полевая хирургия: учебник / под ред. Е.К. Гуманенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 768 с.
5. Сафаров, Р.Р. Современные аспекты лечения переломов костей конечностей пациентов, пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях / Р.Р. Сафаров, И.О. Панков, С.Д. Сиразитдинов // Сборник статей Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные принципы и технологии остеосинтеза костей конечностей, таза и позвоночника». – СПб., 2015. – С. 84.
6. Основные аспекты межгоспитальной транспортировки пациентов с политравмой, находящихся в критическом состоянии / В.В. Агаджанян [и др.] // Общая реаниматология. – 2006. – Т. 2, № 5-6. – С. 35-39.
7. Агаджанян, В.В. Основные принципы организации и тактики медицинской транспортировки пострадавших с политравмой / В.В. Агаджанян, А.В. Шаталин, С.А. Кравцов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2009. – № 1. – С. 7-12.
8. Damage control orthopedics: a case Report. / R Przkova [et al.] // J of Trauma. – 2002. – Vol. 53, № 4. – P. 765-769.
9. Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers / HC Pape [et al.] // J Trauma. – 2001. – Vol. 50. – P. 989-1000.

УДК 617-089

© Б.М. Рахимов, В.В. Колесников, 2015

Б.М. Рахимов, В.В. Колесников

РАК ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПОД МАСКОЙ ХОЛЕЦИСТИТА В ПРАКТИКЕ ОБЩЕХИРУРГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №5», г. Тольятти

Целью работы явилось выработка алгоритма действия при обнаружении рака желчного пузыря во время выполнения холецистэктомии.

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, поступивших в МУЗ КБ № 5 с 2007 по 2011 год в экстренном или плановом порядке с диагнозом желчно-каменная болезнь, у которых впоследствии был обнаружен рак желчного пузыря. За 5 лет выполнено 3348 холецистэктомий. После гистологического исследования удаленных препаратов рак желчного пузыря выявлен у 14 человек. Всего по поводу рака желчного пузыря выполнено 11 оперативных вмешательств, только два из них одноэтапно – при интраоперационном диагностировании рака желчного пузыря выполнена резекция IVb и V сегментов печени с лимфоаденэктомией из гепатодуоденальной связки. Рак желчного пузыря следует заподозрить при наличии следующих патологий: толстая стенка, полиповидное или опухолевидное изменение желчного пузыря, выраженные сращения желчного пузыря с ложем и окружающими тканями, а также при визуальном определении опухоли и ее метастазов.

Ключевые слова: рак желчного пузыря, диагностика, хирургическое лечение.

B.M. Rakhimov, V.V. Kolesnikov

GALLBLADDER CANCER SIMULATING CHOLECYSTITIS IN SURGICAL PRACTICE

The aim of this work was to develop an algorithm of actions upon detection of gallbladder cancer during cholecystectomy.

The study included a retrospective analysis of medical records of patients admitted to Clinical Hospital No. 5 from 2007 to 2011 in an urgent or planned manner with a diagnosis of cholelithiasis, who later were diagnosed with gall bladder cancer. During 5 years 3348 cholecystectomies were performed. After histological analysis gallbladder cancer was diagnosed in 14 people. In total 11 surgeries on gall-bladder cancer were performed, only two of them were one-stage, when the cancer was diagnosed intraoperatively and gallbladder

resections of IVB and V liver segments were carried out with lymphadenectomy of hepatoduodenal ligament. Gallbladder cancer should be suspected in the presence of the following modifications: thick wall, tumor-like or polypoid change of the gallbladder, expressed adhesions of the gall bladder bed and surrounding tissues, visual detection of the tumor and its metastases.

Key words: gallbladder cancer, diagnosis, surgical treatment.

Рак желчного пузыря (ЖП) составляет от 1 до 3% всех злокачественных заболеваний [1]. По литературным данным, относительная частота поражения раком ЖП среди органов билиопанкреатодуоденальной области составляет 7,3% [3]. Среди всех больных, страдающих желчно-каменной болезнью (ЖКБ), рак желчного пузыря развивается у 0,3-3,5%. Приблизительное время прогрессирования рака желчного пузыря от тяжелой дисплазии до инвазивного рака составляет 15 лет. Заболеваемость раком желчного пузыря среди женщин в 2,5 раза выше, чем среди мужчин [2]. В странах Европейского Союза заболеваемость составляет приблизительно 3,2-5,4 случая на 100 тысяч населения в год, среди мужчин и женщин соответственно [4].

Среди факторов, приводящих к раку желчного пузыря, наиболее часто обнаруживаются: длительное, бессимптомное течение желчно-каменной болезни, аденоматозный полип желчного пузыря, увеличение уровня эстрогенов, ожирение.

Более 98% случаев злокачественных опухолей желчного пузыря приходится на долю рака, а самым распространенным гистологическим типом рака является аденокарцинома (85%) [4].

Целью исследования явилась выработка алгоритма действия при обнаружении рака желчного пузыря во время выполнения холецистэктомии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, поступивших в ГБУЗ СО ТГКБ №5 г. Тольятти с 2007 по 2011 год в экстренном или плановом порядке с диагнозом желчно-каменная болезнь, у которых впоследствии был обнаружен рак желчного пузыря. За 5 лет выполнено 3348 холецистэктомий. После гистологического исследования удаленных препаратов, рак желчного пузыря выявлен у 14 человек. Женщин было 13, мужчин – 1, по возрасту больные распределились следующим образом: 50-69 лет – 3 человека, старше 70 лет – 11 человек.

У 9 больных была механическая желтуха. Уровень прямого билирубина колебался от 56 до 420 мкмоль/л. Тяжелые сопутствующие заболевания имелись у 11 пациентов, 7 пациентов имели ожирение 2-3-й степеней. У всех больных отмечено длительное камненосительство с неоднократными обострениями желчно-

каменной болезни. Четыре пациента выписаны без хирургических вмешательств, поскольку имелись признаки отдаленного метастазирования, подтвержденные ультразвуковым методом и компьютерной томографией (КТ).

Основным инструментальным методом диагностики рака желчного пузыря явилось ультразвуковое исследование желчного пузыря, так как большая часть больных поступали на плановое оперативное лечение желчнокаменной болезни.

Метод КТ в диагностике был применен у 6 больных, у 4 пациентов выявлены: прорастание опухоли в ворота печени, внепеченочные желчные протоки, признаки отдаленного метастазирования. Точность данного метода в установлении местной распространенности опухоли (при стадиях T2-T4) составила 83-86%.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) произведена у 9 больных с механической желтухой. Ни в одном случае четкого указания на диагноз не получено. Исследование у 4 пациентов завершено папиллотомией без клинического эффекта.

У 11 больных при гистологическом исследовании была выявлена аденокарцинома разной степени дифференцировки. При стадировании процесса учитывали анамнез, результаты физикальных обследований, клинико-лабораторные показатели, данные УЗИ и КТ органов брюшной полости, а также интраоперационные находки и выводы гистологических исследований.

По стадии онкологического процесса больные распределились следующим образом: по 1 пациенту имели Ia и Ib стадии, III стадия была у 8, IV – у 4 больных.

Выполнено 11 оперативных вмешательств, только два из них одноэтапно – при интраоперационном диагностировании рака желчного пузыря выполнена резекция IVb и V сегментов печени с лимфоаденэктомией из гепатодуоденальной связки. В двух случаях выполнена лапаротомия с предварительным диагнозом «опухоль ворот печени», однако интраоперационно оказалось, что имеется рак желчного пузыря с переходом на гепатодуоденальную связку. Выполнено гепатикоеюностомия на выключенной по Ру петле тонкой кишки.

Двое больных 78 и 93 лет подвергнуты в экстренном порядке холецистэктомии по поводу деструктивного холецистита. Одной больной выполнена холецистэктомия с иссе-

чением общего желчного протока, однако по линии резекции обнаружены клетки аденокарциномы, т.е. операция была выполнена нерадикально.

Пятеро больных прооперированы в два этапа с интервалом между операциями от 7 до 18 дней. Длительность ожидания второго этапа зависела от срока получения окончательных гистологических результатов. Всем больным выполнено иссечение ложа желчного пузыря с лимфаденэктомией из гепатодуоденальной связки.

Результаты и обсуждение

Осложнения были у 6 из 11 больных. У 1 больной несостоятельность гепатикоеюностомии с разлитым перитонитом привела к смерти на 23-е сутки после операции. Второй больной потребовалась релапаротомия по поводу непроходимости энтеро-энтеростомии «конец в бок», после которой развилась острая печеночная недостаточность со смертельным исходом на 4-е сутки послеоперационного периода.

Третья больная 93 лет была оперирована по поводу острого холецистита с перфорацией и разлитого желчного перитонита. Ей была выполнена простая холецистэктомия. Пациентка жива по настоящее время (2 года). По нашему мнению, это связано с торпидностью течения опухоли у пожилого человека. Четвертой больной (57 лет) выполнена холецистэктомия с иссечением общего желчного протока. Однако по линии резекции обнаружены клетки аденокарциномы. Повторная операция пациентке не была предложена, и она умерла через 1 год и 3 месяца от рецидива опухоли на фоне механической желтухи. В данном случае считаем, что была выполнена нерадикальная операция с последующим местным рецидивом. Учитывая возраст больной, необходимо было провести радикальную операцию.

Пятерым больным, оперированным в два этапа, выполнено иссечение ложа желчного пузыря с лимфаденэктомией из гепатодуоденальной связки. В двух случаях имело место осложнение в виде подпеченочного абсцесса, после пункционно-дренажного лечения больные выздоровели. Трое живы в течение пяти лет. У одной больной развился имплантационный метастаз на месте установки троакара при первичной операции.

Учитывая, что примерно 90% всех операций по поводу желчно-каменной болезни в нашей клинике проводятся лапароскопически, особое внимание обращаем на технические моменты при повторной операции: обязательное иссечение ткани на всю толщу брюшной

стенки в районе постановки троакаров для профилактики рецидива опухоли.

Считаем необходимым еще раз указать на важность оценки в предоперационном периоде анамнестических, клинико-инструментальных, лабораторных данных. Основными ультразвуковыми признаками рака желчного пузыря по литературным и собственным данным являются [1,2]: толстая стенка желчного пузыря более 1 см; отсутствие границы между желчным пузырем и печенью; фиксированная опухоль стенки желчного пузыря; кальцификация стенок желчного пузыря.

Факторами, ограничивающими диагностические возможности УЗИ, являются: выраженное уменьшение объема желчного пузыря на фоне склероза его стенок в сочетании с их кальцинозом и во многих случаях наличие множественных конкрементов, дающих массивную акустическую дорожку.

При подозрении на рак желчного пузыря в пользу открытой операции необходимо отказаться от лапароскопической холецистэктомии из-за крайне быстрого метастазирования данного рака. Во время выполнения холецистэктомии необходимо оценить внешний вид желчного пузыря и окружающих тканей. Подозрение на рак желчного пузыря должно возникнуть при наличии следующих патологий: толстая стенка; полиповидное или опухолевидное изменения желчного пузыря; выраженные сращения желчного пузыря с ложем и окружающими тканями; а также при визуальном определении опухоли и ее метастазов.

При малейшем подозрении на рак необходимо отправить удаленный желчный пузырь на срочное гистологическое исследование. При подтверждении рака желчного пузыря необходимо перейти на лапаротомию и выполнить радикальную операцию соответственно стадии опухолевого процесса. По литературным данным, стандартная холецистэктомия у больных раком желчного пузыря с инвазией субсерозного слоя (T2) микроскопически не радикальна (R1). Выживаемость в течение 5 лет составляет от 0 до 40% [4]. У больных с аналогичной стадией, которым после стандартной холецистэктомии произведена повторная операция в объеме резекции IVb и V сегментов печени с соответствующей лимфаденэктомией, 5-летняя выживаемость составляет 60-90%. Изначально выполненная радикальная холецистэктомия по поводу подозреваемого рака желчного пузыря с гистологически подтвержденной глубиной инвазии, соответствующей T2, обуславливает 5-летнюю выживаемость в 80-100% случаев [5].

Заключение

Больных с желчно-каменной болезнью с длительным камненосительством, с кальцинозом стенок желчного пузыря, с единичным крупным конкрементом, а также полипом желчного пузыря следует отнести к группе риска по раку желчного пузыря. При малей-

шем подозрении на рак необходимо отправить удаленный желчный пузырь на срочное гистологическое исследование. При подтверждении рака желчного пузыря необходимо выполнить оперативное вмешательство в объеме резекции IVb и V сегментов печени с лимфоаденэктомией из гепатодуоденальной связки.

Сведения об авторах статьи:

Рахимов Бахтияр Мадатович – д.м.н., профессор, главный хирург ГБУЗ СО ТГКБ №5. Адрес: 445000, г. Тольятти, бульвар Здоровья, 25. E-mail: rahimovbm@mail.ru.

Колесников Владимир Владимирович – д.м.н., профессор кафедры хирургии ИПО ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, зам. главного врача ГБУЗ СО ТГКБ №5. Адрес: 445000, г. Тольятти, бульвар Здоровья, 25. E-mail: drvvk@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В. Операции на печени: руководство для хирургов. – М., 2003. – 156 с.
2. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас опухолей человека. – М., 2006. – 412 с.
3. Руководство по хирургии желчных путей. 2-е изд./под ред. Э.И. Гальперина, П.С. Ветшева. – М.: Издательский дом Видар, 2009. – 456 с.
4. Goetze T.O., Pfolucci V. Benefits of reoperation of T2 and more advanced gallbladder carcinoma: analysis of the German registry // Ann Surg. – 2008. – Vol. 247. – P. 104-108.
5. Goetze T.O., Pfolucci V. Immediate re-resection of incidental gallbladder carcinoma: a survival analysis of the German registry // Surg Endosc. – 2008. – Vol. 22. – P. 2462-2465.

УДК 617-089

© Б.М. Рахимов, В.В. Колесников, 2015

Б.М. Рахимов, В.В. Колесников ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №5», г. Тольятти

На долю повреждений поджелудочной железы в структуре абдоминальных травм приходится менее 4%, однако высокий процент осложнений (до 40%) и летальности (до 20%) обуславливают актуальность данной проблемы.

Цель исследования – оптимизация выбора метода оперативного вмешательства при травматических повреждениях поджелудочной железы.

За период с 1989 по 2014 гг. под нашим наблюдением находилось 46 человек с повреждением поджелудочной железы (ПЖ). Все пациенты поступили в экстренном порядке с клиникой острого живота после закрытой (34 человека) или открытой (12 человек) травм. При оценке локализации повреждения выявлено, что в 8 случаях повреждена головка ПЖ, при этом в двух случаях имело место повреждение стенки двенадцатиперстной кишки, тело и повреждение перешейка ПЖ – в 32 случаях и хвоста ПЖ – в 6 случаях. Изолированная травма железы встретилась в 11 случаях, а сочетанная – в 35 случаях. Анализ собственного материала и данных литературы показал, что основным источником тяжелых осложнений является повреждение протоковой системы. Предложен оригинальный алгоритм выбора метода оперативного вмешательства.

Ключевые слова: повреждения поджелудочной железы, осложнения, алгоритм выбора оперативного вмешательства.

В.М. Rakhimov, V.V. Kolesnikov DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TRAUMATIC INJURIES OF THE PANCREAS

The share of pancreas damage in the structure of abdominal injuries accounts for less than 4%, however a high rate of complications (40%) and mortality (20%) cause a urgency of the given problem.

The aim of the study is to optimize the choice of operative method in case of injuries of the pancreas.

For the period from 1989 to 2014 46 people with damage of the pancreas were under our observation. All patients were urgently hospitalized with the clinic of acute abdomen after a closed (34 people) or open (12 people) injury. The assessment of damage localization revealed that the head of the pancreas was damaged in 8 cases, among which there were 2 cases with duodenum wall damage, body and isthmus of the pancreas was injured in 32 cases and tail of the pancreas in 6 cases. Isolated injury of the gland occurred in 11 cases and multiple in 35 cases. Analysis of our own material and literature data showed that the main source of serious complications is damage of duct system. The study suggests an original algorithm of choice of surgical intervention.

Key words: injury to the pancreas, complications, algorithm of choice of surgical intervention.

Тяжелые повреждения поджелудочной железы встречаются редко. На долю повреждений поджелудочной железы в структуре абдоминальных травм приходится менее 4%, однако высокий процент осложнений (до 40%) и летальности (до 20%) обуславливают актуальность данной проблемы. Прогноз смертно-

сти зависит от тяжести повреждения самой железы, ее протоковой системы, объема и интенсивности кровопотери, длительности шока, времени начала интенсивной терапии и хирургического лечения. Ранняя смертность зависит от геморрагического шока и от тяжести сочетанных повреждений. Недиагностированные

повреждения протоков поджелудочной железы являются источником тяжелых осложнений, таких как сепсис, вторичные кровотечения, ложные посттравматические кисты, свищи.

Целью исследования явилась оптимизация выбора метода оперативного вмешательства при травматических повреждениях поджелудочной железы.

Материал и методы

За период с 1989 по 2014 гг. под нашим наблюдением находилось 46 человек с повреждениями поджелудочной железы. По полу и возрасту пациенты были распределены следующим образом (табл. 1).

Все пациенты поступили в экстренном

порядке с клиникой острого живота после закрытой или открытой травм.

Таблица 1

Распределение пострадавших по полу и возрасту

Возраст, лет	Мужчин	Женщин
До 20	1	1
21-30	13	4
31-40	12	3
41-50	9	1
51-60	2	-
Итого...	37	9

Закрытая травма живота имела у 34, ножевые ранения – у 9, огнестрельное повреждение живота – у 3 пострадавших.

Результаты и обсуждение

В диагностике повреждений ПЖ нами использованы следующие методы (табл. 2).

Таблица 2

Используемые методы диагностики повреждений поджелудочной железы

Методы диагностики	Количество пострадавших	Примечание
Клиническое обследование	46	В 27 случаях клиническая картина была сомнительной
Лабораторные (определение уровня амилазы)	16	Во всех случаях уровень амилазы был в пределах нормы
Лапароцентез «шарящим» катетером	4	В одном случае была недооценка характера диализата
Лапароскопия	7	Во всех случаях выявлена кровь в животе, что обусловило необходимость перехода на лапаротомию
Мини-лапаротомия	15	Находки обусловили переход на лапаротомию
Ультразвуковое исследование (УЗИ)	12	В 2 случаях повреждение ПЖ не обнаружено
Спиральная компьютерная томография (СКТ)	9	Обнаружены 2 подкапсульных разрыва печени, 1 – ушиб почки, 3 – подкапсульные гематомы селезенки

При оценке локализации повреждения выявлено, что головка ПЖ повреждена в 8 случаях, при этом имело место сочетание повреждения стенки двенадцатиперстной кишки (12ПК) в двух случаях, тела и перешейка ПЖ – в 32 случаях, хвоста ПЖ – в 6 случаях. При этом изолированная травма железы встретилась в 11, а сочетанная в 35 случаях. У 46 пациентов с травмой ПЖ для восстановления целостности повреждений органов панкреатодуоденальной зоны, а также ликвидации осложнений были выполнены оперативные вмешательства (табл. 3).

Таблица 3

Характер оперативных вмешательств, осложнения и исходы

Характер операции	Количество пациентов	Осложнения	Умершие пациенты
Ушивание раны ПЖ	17	9	6
Наружное дренирование	21	1	-
Панкреатодуоденальная резекция	1	-	1
Отклонение 12ПК с наружным дренированием	1	1	1
Отклонение 12ПК с гастроэнтероанастомозом (ГЭА)	2	1	-
Дистальная резекция ПЖ	4	2	-
Итого...	46	14	8

При оценке тяжести повреждения органа использовали шкалу Моог, которая достаточно широко представлена в зарубежных и отечественных публикациях [6]. По степени тяжести повреждения пациенты были распре-

делены следующим образом: 1-я степень – 15 человек, 2-я степень – 7 человек, 3-я степень – 17 человек (умерло 3), 4-я степень – 7 пациентов (умерло 5).

Анатомическое расположение органа глубоко в забрюшинной клетчатке часто маскирует повреждения органа и ведет к запоздалой диагностике, что также является одним из факторов неблагоприятного исхода. Обращает на себя внимание, что из 46 пациентов 7 человек поступили позднее 24-х часов с момента травмы. В 5 случаях необходимое хирургическое вмешательство предпринято спустя 14 часов с момента поступления и позднее 24-х часов с момента получения травмы. Необходима настороженность врача в отношении повреждения поджелудочной железы, если у пациента проникающее ранение, расположенное между линией, соединяющей соски и верхнюю ость подвздошной кости, а также в отношении пострадавших с закрытой травмой живота. Причиной смерти четырех пациентов был геморрагический шок. Пострадавшие умерли в течение 6 часов с момента поступления. В 75% случаев ранние смертельные исходы связаны с массивной кровопотерей. Поздняя смертность, как правило, связана с гнойно-септическими осложнениями. В табл. 4 приведены осложнения и исходы при травмах поджелудочной железы.

Таблица 4
Осложнения и исходы при травмах поджелудочной железы

Осложнения	Всего	Умерло	Выздоровление
Массивное кровотечение	4	4	-
Гнойно-септические осложнения	6	4	2
Свищ ПЖ	3	-	3
Свищ толстой кишки	1	-	1
Посттравматическая киста ПЖ	2	-	2

В табл. 5 приведены данные смертности в зависимости от вида травмы в сравнении с литературными данными.

Таблица 5
Смертность в зависимости от вида травмы, %

Вид травмы	Смертность	
	литературные данные	собственные данные
Огнестрельные ранения	20	67 (из 3 умерли 2)
Проникающие ранения	6	44 (из 9 умерли 4)
Закрытая травма	14	6 (из 34 умерли 2)

По данным литературы, корреляций между уровнем амилазы и повреждением ПЖ не обнаружено, что подтверждают и полученные нами результаты. Даже несмотря на применение инвазивных методов диагностики, имеются сложности диагностики повреждений ПЖ, недооценка полученных данных. Наш весьма ограниченный опыт применения в диагностике спиральной компьютерной томографии при закрытых повреждениях внушает определенный оптимизм в улучшении диагностики и возможности использования консервативной тактики ведения пострадавших с легкой степенью повреждения органов сплено- и гепатопанкреатобилиарной зон. Обращает на себя внимание, что при ушивании ран ПЖ наблюдается достаточно большое количество осложнений и смертельных исходов. При ретроспективном анализе этих данных оказалось, что имеется значимая зависимость между осложненным течением травмы поджелудочной железы и повреждением протоковой системы. Задержка вмешательства при наличии повреждения протока всегда связана с высокой летальностью и осложнением. Начиная с 2000 года при интраоперационной диагностике мы обязательно учитываем тя-

жесть повреждения органа, его протоковой системы, состояние дуоденальной стенки и желчевыводящих протоков. После тщательной интраоперационной диагностики выбираются следующие варианты оперативного пособия:

1. При малых разрывах, ножевых, огнестрельных ранениях верхнего и нижнего краев железы в области тела и хвоста (т.е. на расстоянии от главного панкреатического протока) без видимого повреждения протока рекомендуется ограничиться наружным дренированием.

2. При больших ранениях тела и хвоста с видимым вовлечением протока или при разрывах более чем на половину органа операцией выбора является дистальная резекция органа.

3. При проникающих ранениях, огнестрельных повреждениях, закрытой травме поджелудочной железы без некроза ее ткани и при отсутствии сочетанного повреждения стенки двенадцатиперстной кишки используется наружное дренирование.

4. Панкреатодуоденальная резекция показана ограниченному числу гемодинамически стабильных пациентов с отрывом большого дуоденального соска, разрушением двенадцатиперстной кишки, тяжелым повреждением головки поджелудочной железы.

Следуя данному алгоритму, с 2000 года нами прооперированы 25 человек, при этом в 4-х случаях произведена дистальная резекция и у 21 пострадавшего наружное дренирование без смертельных исходов и тяжелых осложнений.

Заключение

Предложенный алгоритм позволяет обосновать и упростить выбор метода оперативного лечения при повреждениях поджелудочной железы. Использование такого алгоритма ограничивается выбором оперативного вмешательства при повреждениях билиопанкреатодуоденальной зоны всего тремя оперативными пособиями: наружным дренированием, дистальной резекцией и панкреатодуоденальной резекцией.

Сведения об авторах статьи:

Рахимов Бахтияр Мадатович – д.м.н., профессор, главный хирург ГБУЗ СО ТГКБ №5. Адрес: 445000, г. Тольятти, бульвар Здоровья, 25. E-mail: rahimovbm@mail.ru.

Колесников Владимир Владимирович – д.м.н., профессор кафедры хирургии ИПО ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, зам. главного врача ГБУЗ СО ТГКБ №5. Адрес: 445000, г. Тольятти, бульвар Здоровья, 25. E-mail: drvvk@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумов, М.М., Лебедев, Н.В., Малярчук, В.И. Повреждения живота при сочетанной травме – М.:ОАО Издательство «Медицина», 2005. – 176 с.
2. Колесников В.В. Диагностика и лечение тяжелой и сочетанной травмы живота: дис.... д-ра мед. наук. – Самара, 2003 – 466 с.
3. Тактика хирургического лечения пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота / Г.П. Котельников [и др.] //Травматология и ортопедия России. – 2004. – № 2-3. – С. 20-25.
4. Rakhimov B.M. A comparative estimation of the liver and pancreas resection methods for trauma / B.M. Rakhimov, A.S. Leskine //Тезисы Всемирного конгресса гепатопанкреатобилиарных хирургов. – Австралия, 2000. – С. 263-264.
5. Урман М.Г. Травма живота. – Пермь: ИПК «Звезда», 2003. – 259 с.
6. Organ injury scaling, II: pancreas, duodenum, small bowel, colon and rectum / E.E. Moor [et al.] // J Trauma. – 1990. – Vol. 30. – P.1427-1429.

В.В. Плечев¹, В.А. Сурков², А.Р. Фахразиев²
**ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АНЕВРИЗМ
 ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА И ДУГИ АОРТЫ**

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа

Целью работы явилось изучение непосредственных результатов хирургического лечения аневризм восходящего отдела и дуги грудной аорты. Проведена оценка 160 операций по поводу данной патологии, в том числе 35 вмешательств по поводу осложненных форм аневризм, выполненных в экстренном порядке. Представлены основные клинико-диагностические критерии показаний к хирургическому лечению, на основании которых были проведены различные виды протезирования аорты как с сохранением аортального клапана, так и с одновременной коррекцией клапанной патологии. Наиболее часто выполнялись операции с использованием клапаносодержащих кондуитов (119 случаев). Госпитальная летальность составила 4,4%. Однако экстренные операции сопровождались гораздо более высокой смертностью (14,3%), чем плановые (1,6%). Основная доля смертельных исходов связана с острым расслоением стенки аорты, что диктует необходимость своевременной диагностики и экстренной хирургии этой патологии.

Ключевые слова: аорта, расслаивающаяся аневризма, клапан аорты, клапаносодержащий кондуит.

V.V. Plechev, V.A. Surkov, A.R. Fakhraziev

SURGICAL TREATMENT OF ASCENDING AORTA AND AORTIC ARCH

The work aimed to study the immediate results of surgery of ascending aorta and the arch of thoracic aorta. 160 surgical operations have been assessed, including 35 emergency interventions for complicated forms of aneurysms. The study presents the main clinical and diagnostic criteria for surgery indications. Based on these criteria, different aortic replacements have been performed, both preserving the aortic valve and with the simultaneous correction of valve pathology. The most frequent were surgeries using valve-containing conduit (119 cases). Hospital mortality rate was 4.4%. However, emergency surgeries were accompanied by a higher mortality rate (14.3%) than planned ones (1.6%). The majority of fatal outcomes is connected with an acute aortic dissection, leading to the necessity of in-time diagnosing and emergency surgery of this pathology.

Key words: aorta, dissecting aneurysm, aortic valve, valve-containing conduit.

Аневризмы восходящего отдела и дуги грудной аорты являются серьезной проблемой в современной сердечно-сосудистой хирургии [2,3,5]. С каждым годом растет количество оперативных вмешательств, выполняемых по поводу данной патологии. Однако, если плановые операции сопровождаются приемлемыми цифрами осложнений и летальности, то операции, проводимые при осложненных формах аневризм в экстренном порядке, остаются в разряде крайне высокого риска смертельных осложнений. Несмотря на известные и хорошо зарекомендовавшие себя хирургические методы, до конца не решены вопросы эффективного гемостаза, защиты головного мозга от ишемии [1,4]. Целью нашей работы явилось изучение ближайших результатов хирургического лечения аневризм восходящего отдела и дуги грудной аорты по данным кардиохирургического отделения Республиканского кардиологического центра.

Материал и методы

За период с 2004 по 2015 гг. нами было выполнено 160 оперативных вмешательств на восходящем отделе и дуге грудной аорты (39 за первую и 121 за вторую половину изучаемого периода). Мужчин было 112 (70%), женщин – 48 (30%). Возраст больных колебался от 21 года до 75 лет. Большинство

больных были в трудоспособном возрасте. По степени выраженности сердечной недостаточности 5 (3%) больных относились ко второму, 111 (70%) – к третьему и 44 (27%) – к четвертому функциональному классу в соответствии с классификацией NYHA. В плановом порядке оперированы 125 (78%) человек. Показаниями к плановой операции считали увеличение диаметра восходящей аорты более чем в 2 раза, размеры аневризм варьировали от 5 до 10 см в диаметре (рис. 1).

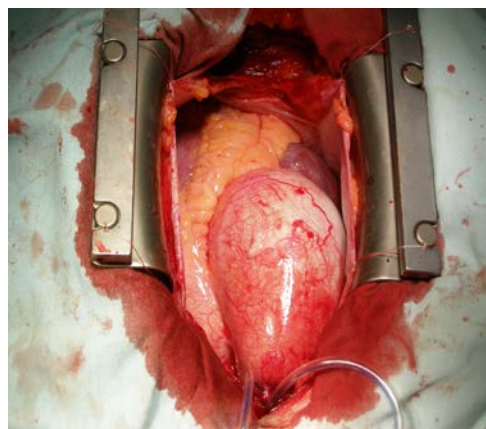


Рис. 1. Аневризма восходящего отдела аорты (интраоперационное фото)

В экстренном порядке оперировано 35 (22%) человек. Из числа экстренно оперированных 31 больной поступил в клинику с ост-

рым расслоением стенки аорты (тип А), 1 пациент – с острым инфекционным поражением аортального клапана и стенки аорты, у 3 пациентов повреждение стенки аорты возникло во время плановых кардиохирургических вмешательств (рис. 2).



Рис. 2. Соотношение неосложненных и осложненных форм аневризм восходящего отдела дуги аорты

Основными диагностическими методами являлись трансторакальная и транспищеводная эхокардиографии (ЭхоКГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), в т.ч с 3D реконструкцией структур исследуемой области, рентгеноконтрастная аортография (рис. 3).



Рис. 3. Отслоенная интима в просвете восходящего отдела аорты (ЭхоКГ)

Основными этиопатогенетическими факторами заболевания у наших пациентов были дегенеративные изменения стенки аорты, соединительнотканые дисплазии, атеросклеротические поражения, пороки аорталь-

ного клапана, гипертоническая болезнь, травмы (в т.ч. ятрогенные повреждения).

Главным принципом при установлении острого расслоения аорты являлась доставка больного в операционную в максимально сжатый срок для экстренного оперативного лечения. Подтверждением необходимости подобной тактики служили факты наличия гемоперикарда и прогрессирующей сердечной недостаточности у большинства больных с расслаивающей аневризмой (рис. 4).



Рис. 4. Гемоперикард и тампонада сердца (ЭхоКГ).

Все операции выполнялись в условиях искусственного кровообращения с умеренной или глубокой гипотермией. В качестве защиты миокарда использовалась антеградная селективная фармакохолодовая кардиopleгия раствором «Custodiol». Время искусственного кровообращения в среднем составило 146 минут, время пережатия аорты – 99 минут. Канюляция артериального русла через стенку восходящего отдела или дуги аорты выполнялась у 121 пациента, через бедренную артерию – у 39. Циркуляторный арест потребовался в 19 случаях, в т.ч. с ретроградной церебральной перфузией у 15 больных. В целях профилактики кровопотери при всех операциях использовался аппарат для реинфузии крови «Cell Saver».

Результаты

Операции на восходящем отделе и дуге аорты производились в двух вариантах: с заменой или сохранением аортального клапана (табл. 1, 2).

Таблица 1

Методы хирургического лечения аневризм восходящего отдела и дуги аорты в сочетании с патологией аортального клапана

Виды операций	Количество
Протезирование аортального клапана и восходящего отдела аорты клапаносодержащим кондуитом с реимплантацией коронарных артерий	108
Протезирование аортального клапана и восходящего отдела и части дуги аорты (hemiarch) клапаносодержащим кондуитом с реимплантацией коронарных артерий	10
Протезирование аортального клапана и восходящего отдела и дуги аорты клапаносодержащим кондуитом с реимплантацией коронарных артерий	1
Раздельное протезирование аортального клапана и восходящего отдела аорты	14
Частичная резекция и экзопротезирование восходящего отдела аорты с протезированием аортального клапана	3
ВСЕГО...	136

Таблица 2

Методы хирургического лечения аневризм восходящего отдела и дуги аорты с сохранением аортального клапана

Виды операций	Количество
Супракоронарное протезирование восходящего отдела грудной аорты	14
Супракоронарное протезирование восходящего отдела и части дуги аорты (hemiarth)	6
Протезирование восходящего отдела и некоронарного синуса аорты (Wolf)	1
Протезирование восходящего отдела и синусов аорты с реимплантацией коронарных артерий (Yacoub)	1
Протезирование восходящего отдела аорты с реимплантацией аортального клапана и коронарных артерий (David)	1
Протезирование восходящего отдела и дуги аорты (elephant trunk)	1
ВСЕГО...	24

Реимплантацию устьев коронарных артерий в протез в 15 случаях осуществляли *in situ* (Bentall–De Bono), у 96 пациентов использовалась *button technique* (Kouchoukos) [1; 2]. Техника выполнения проксимального анастомоза заключалась в наложении на фиброзное кольцо 15–20 п-образных швов с тефлоновыми прокладками с последующим прошиванием манжеты кондуита. Для анастомозов кондуита с площадками устьев коронарных артерий мы использовали непрерывный обвивной шов полипропиленовой нитью 5/0, который проводили через тонкую полоску из ксеноперикарда с целью укрепления края прошиваемой «кнопки» и герметизации вколов. Аналогичным образом формировали дистальный анастомоз нитью Prolen 4/0. При тонкой стенке аорты часто дополнительно проводили второй непрерывный шов полипропиленовой нитью 5/0. Места анастомозов, как правило, обрабатывались гемостатическим клеем. Наиболее часто использовались клапансодержащие кондуиты МедИнж с протезом Vascutek (табл. 3).

Таблица 3
Клапансодержащие кондуиты в хирургии аневризм восходящего отдела аорты и аортального клапана

Клапансодержащие кондуиты	Количество
МедИнж	108
Роскардикс	3
Carbomedics	4
St. Jude Medical	1
Gelweav Valsalva	1
Аортальный гомографт	2
ВСЕГО...	119

При необходимости расширения объема резекции аневризмы с выходом на дугу в 19 случаях использовалась методика циркуляторного ареста. В целях защиты головного мозга от ишемии температуру тела снижали до 20–15 °С. В 13 случаях применяли ретроградную церебральную перфузию через верхнюю полую вену под контролем церебральной оксиметрии и перфузионного давления. Время остановки кровообращения колебалось от 18 до 48 минут.

У двух больных с 1 типом диссекции в целях ликвидации дистального расслоения и укрепления стенки дуги аорты использовался голометаллический стент с открытыми ячейками «Djumbodis». Его устанавливали во вре-

мя циркуляторного ареста до наложения дистального анастомоза под прямым визуальным и эндоскопическим контролем (рис. 5).



Рис. 5. Эндоскопическая картина стента, установленного в дугу аорты

В ряде случаев возникала необходимость хирургического лечения сопутствующей патологии, операции при которой отражены в табл. 4.

Таблица 4
Сопутствующие операции при хирургическом лечении аневризм восходящего отдела аорты

Виды операций	Количество
Коронарное шунтирование	9
Пластика митрального клапана	3
Протезирование митрального клапана	1
Протезирование нисходящего отдела грудной аорты	1
Пластика дефекта межжелудочковой перегородки	1
Радиочастотная абляция Maze-4	1
ВСЕГО...	16

В раннем послеоперационном периоде умерло 7 человек, 2 после плановых вмешательств и 5 после экстренных операций по поводу острой диссекции. Госпитальная летальность составила 4,4%. Однако экстренные операции сопровождались гораздо более высокой смертностью (14,3%), чем плановые (1,6%). Причиной летального исхода у 3 больных было кровотечение, у 3 – полиорганная недостаточность, у 1 – инфаркт миокарда.

Из несмертельных осложнений необходимо отметить 4 случая неостанавливающегося кровотечения из недоступных зон анастомозов, что потребовало создания герметичного неопарааортального пространства с помощью заплаты из сосудистого протеза. Рестернотомия ввиду продолжающегося кровотечения в раннем послеоперационном периоде потребовалась 10 (6,2%) пациентам. Дрениро-

вание перикарда по поводу скопления крови в различные сроки после операции выполнено 8 (5,0%) больным.

Заключение

Таким образом, исходя из данных нашего исследования проблема хирургического лечения аневризм восходящего отдела и дуги грудной аорты остается весьма актуальной. Основная доля смертельных исходов приходится на случаи острого расслоения стенки аорты, следовательно, залог улучшения результатов операций – в своевременной диагностике и в неотложной хирургии этой патологии. Одним из главных технических аспектов в хирургии аневризм аорты является герметизация анастомозов. Предложенный вариант укрепления линии шва ксеноперикар-

диальной тканью в сочетании с клеевой обработкой, на наш взгляд, является достойной альтернативой применения для этих целей синтетических материалов. С другой стороны, совершенствование продукции производителями искусственных тканей в направлении возможности создания «сухого» анастомоза может сыграть решающую роль в улучшении результатов хирургического лечения этой тяжелой категории больных. Использование гибридных технологий в виде сочетания традиционных методов и стентирования открывает широкие перспективы для восстановления кровотока дистального русла. Необходимо изучение отдаленных результатов в целях сравнительной оценки эффективности применяемых способов операций.

Сведения об авторах статьи:

Плечев Владимир Вячеславович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)223-11-49.

Сурков Владимир Анатольевич – д.м.н., зав. кардиохирургическим отделением № 2 ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Кувыкина, 96. Тел. 8(347)255-39-03. E-mail: vld_surkov@mail.ru.

Фахразиев Артур Расулович – врач, сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Кувыкина, 96. Тел. 8(347)255-39-03.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов, Ю.В. Руководство по сосудистой хирургии с атласом оперативной техники / Ю.В. Белов. – М.: ДеНово, 2000. – 448 с.
2. Белов, Ю.В. Аневризмы восходящей аорты с аортальной недостаточностью / Ю.В. Белов, Э.Р. Чарчян. – М.: ИД «Святогор», 2006. – 168 с.
3. Бокерия, Л.А. Хирургия аневризм дуги аорты / Л.А. Бокерия, В.С. Аракелян. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013. – 84 с.
4. Straight deep hypothermic arrest: experience in 394 patients supports its effectiveness as a sole means of brain preservation / A. Gega [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2007. – Vol. 84. – P. 759-767.
5. Surgery of acute type A dissection: what have we learned during the past 25 years? / J. Bachet [et al.] // Z. Kardiol. – 2000. – Vol. 89, № 7. – P. 47-54.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 618.3:616.36-008.5-02
© Коллектив авторов, 2015

Л.Ф. Саитова, Д.Х. Калимуллина, Э.Т. Идиятуллина, А.Б. Бакиров
ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ БЕРЕМЕННЫХ
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В статье представлены современные данные о проблеме внутрипеченочного холестаза беременных.

В последнее десятилетие все чаще встречается патология гепатобилиарной системы беременных. По данным экспертов ВОЗ, каждая 5-я женщина в Европе страдает патологией печени и желчевыводящих путей. В структуре экстрагенитальной патологии хронические заболевания печени и желчевыводящих путей занимают особое место и составляют у беременных 3%. Различные формы патологии печени у этой группы пациентов имеют много общих симптомов, однако их течение, осложнения и прогноз для беременной и плода могут быть разными.

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) – наиболее часто встречающаяся форма патологии печени у беременных. Ввиду слабо выраженной клинической симптоматики ВХБ легкой степени эта патология не привлекает к себе достаточного внимания клиницистов и зачастую расценивается как вариант нормального течения беременности. По этой причине ВХБ вовремя не диагностируется, и следовательно, беременная не получает своевременного и адекватного лечения, что в свою очередь может привести к серьезным осложнениям у плода и новорожденного. Поэтому проблема внутрипеченочного холестаза беременных является весьма актуальной.

Ключевые слова: беременность, внутрипеченочный холестаз беременных, урсодезоксихолевая кислота.

L.F. Saitova, D.Kh. Kalimullina, E.T. Idiyatullina, A.B. Bakirov
INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

This article presents current data on the problem of intrahepatic cholestasis of pregnancy.

In the last decade pathology of the hepatobiliary system of pregnant women occurs quite often. According to WHO experts every 5th woman in Europe suffers from liver and biliary tract disease. In the structure of extragenital pathology, chronic liver disease and biliary tract disease occupy special place and constitute 3% of pregnant women. Various forms of liver disease in this group of patients have many common symptoms, but its course, complications, and prognosis for a pregnant woman and her fetus may be different.

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is the most common form of liver disease of pregnant women. Because of not evident clinical symptoms of mild ICP this pathology does not attract sufficient attention of clinicians and is often regarded as a variant of normal pregnancy. For this reason, ICP is not diagnosed in time, and therefore a pregnant woman does not receive timely and appropriate treatment, which in turn can lead to serious complications of her fetus and newborn. Therefore, the problem of intrahepatic cholestasis of pregnancy is very important.

Key words: pregnancy, intrahepatic cholestasis during pregnancy, ursodeoxycholic acid.

Внутрипеченочный холестаз беременных (ранее применявшиеся термины: холестатический гепатоз беременных, доброкачественный рецидивирующий холестаз беременных, идиопатическая желтуха беременных, зуд беременных) [8] – это холестатическое заболевание печени, которое развивается в последнем триместре беременности и спонтанно исчезает через 1-2 дня после родоразрешения [3,5]. Симптомы ВХБ впервые были описаны в 1883 году Ф. Алфелдом. Однако более подробное исследование этиологии, патогенеза и клинических симптомов этой патологии было начато только в 1954 году А. Сванборгом и Л. Торлингом.

Внутрипеченочный холестаз беременных представляет большой практический интерес, так как это состояние является пограничным между акушерской и гастроэнтерологической патологиями. Вопросы этиологии, патогенеза, поиск факторов риска, предрасполагающих к развитию данного синдрома, принципы его терапии и профилактики до сих пор носят дискуссионный характер [4,6,7,23].

Кроме того, актуальность проблемы ВХБ обусловлена тем, что сопровождается серьезными осложнениями как со стороны матери, так и со стороны плода.

Эпидемиология. ВХБ является второй по частоте (после острого вирусного гепатита) причиной возникновения желтухи у беременных, обуславливающей до 20-25% ее случаев [7].

Частота ВХБ колеблется среди населения различных стран и этнических групп. ВХБ широко распространен в Чили, Скандинавии, Боливии, Китае, в северных регионах России. Одной из причин ВХБ может быть неоднозначная диагностика. Например, в Швеции на 10 000 беременных приходится от 1,2 до 40 случаев болезни, в России – от 10 до 200 (0,1 – 2%). В Финляндии распространенность данной патологии составляет 0,5 – 1%, в Австралии – 0,2 %. В различных субпопуляциях частота ВХБ приближается в среднем к 1,5% [4,14].

Чаще всего, примерно в 80% случаев, ВХБ развивается после 30-й недели беременности, но есть единичные случаи его начала и с 8-й недели [11,12].

Этиология и патогенез. Этиология ВХБ неизвестна. Результаты клинических и эпидемиологических исследований предполагают роль генетических, гормональных и экзогенных факторов [1].

Риск возникновения ВХБ у женщин старше 39 лет в 3 раза выше по сравнению с женщинами моложе 30 лет. Многоплодная беременность повышает риск ВХБ в 5 раз. Прием гормональных контрацептивов, использование вспомогательных репродуктивных технологий также увеличивают риск развития ВХБ [9,14].

С помощью генетических факторов можно объяснить семейные случаи и более высокую распространенность в некоторых этнических группах, например среди индейской народности арауканос в Чили. Одной из возможных причин ВХБ могут быть мутации в генах, транспортерах желчных кислот. Е. Jacquemin, D. Cresteil, S. Manouvrier et al. (1999) указывают на нонсенс-мутацию гена ABCB4 (MDR3) [14], который кодирует синтез переносчика фосфатидилхолина через канальцевую мембрану гепатоцита в желчь. Известно, что при отсутствии фосфолипидов в желчи желчные кислоты могут повреждать мембрану канальцев, что приводит к холестазу [6]. Р.Н. Dixon, N. Weerasekera, K.J. Linton et al. (2000) обнаружили несколько других мутаций гена ABCB4. Однако его роль в патогенезе ВХБ не была четко установлена, а распространенность этих мутаций у пациентов с установленным фенотипом ВХБ еще находится в процессе изучения [14].

Четко установлена роль эстрогенов в развитии ВХБ. Предполагается, что в основе заболевания лежит генетическая предрасположенность к необычной холестатической реакции на продуцируемые во время беременности эстрогены [4,7,8,9,22].

Повышение содержания эстрогенов в организме этих женщин приводит к развитию холестаза. Таким образом, беременность играет роль триггерного фактора. Известно, что к концу нормальной беременности содержание эстрогенов в организме увеличивается в 1000 раз. Полагают, что в основе патогенеза ВХБ лежит адаптивная анаболическая реакция гепатоцитов: в частности, усиление синтеза холестерина в печени, связанное с развивающимися в организме эндокринными сдвигами. У лиц с определенной конституциональной предрасположенностью эти сдвиги ведут к нарушению желчеобразования и желчевыделения [3,4,7].

Диагностика. Диагноз ВХБ ставится на основании клинико-анамнестических и биохимических данных.

В анализах крови у пациенток с ВХБ наблюдается значительное увеличение концентрации желчных кислот. В 7–10 раз возрастает уровень сывороточной щелочной фосфатазы (ЩФ), прямого билирубина (в 2–5 раз), ГГТП, холестерина, триглицеридов. Активность трансаминаз нормальная или умеренно повышенная (в 2–3 раза), хотя иногда может повышаться значительно (в 8–10 раз). Повышение активности трансаминаз коррелирует с тяжестью ВХБ. Характерным для ВХБ является нарастание уровня трансаминаз на 1-2-е сутки после родов, связанное с усилением цитолиза на фоне гиперэстрогении. Усиление цитолиза после родов на фоне дефицита витамина К может привести к развитию или манифестации коагулопатии, которая проявляется нарастанием протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [5,13,28].

При установлении диагноза ВХБ обязательны наличие кожного зуда (который не может быть объяснен другими причинами) и повышение уровня желчных кислот в сыворотке крови ≥ 11 мкмоль/л [28].

По данным ретроспективного исследования ВХБ значительно повышает риск респираторного дистресс-синдрома у новорожденных [16]. А. Glantz, Н. U. Marschall, L. A. Mattsson (2004) предлагают определять концентрацию общих желчных кислот в сыворотке крови для оценки состояния плода у больных ВХБ [18]. Однако этот вопрос до сих пор остается спорным.

Вероятность осложнений для плода существенно повышается при раннем начале ВХБ (до 33-й недели беременности) и повышении уровня желчных кислот >40 мкмоль/л [28].

Клиника. Клинические симптомы заболевания в большинстве случаев появляются в последнем триместре беременности и лишь в 20-30% случаев – во II триместре. Важнейшим признаком ВХБ является зуд кожи, усиливающийся ночью. Он часто бывает генерализованным, но преобладает на ладонях и подошвах. Появление зуда на ранних сроках беременности наблюдается у женщин, имеющих признаки ВХБ во время предыдущих беременностей или же применявших ранее гормональные контрацептивы [4,6,8,14]. В типичных случаях желтуха возникает через одну-две недели после манифестации кожного зуда, нередко еще позже, а в отдельных случаях и вовсе отсутствует. Желтуха чаще выражена слабо или

умеренно, достигает максимума в течение нескольких дней и сохраняется почти на постоянном уровне до родов. Из других симптомов возможны тошнота, слабость, снижение аппетита. Величина и плотность печени в большинстве случаев не изменяются, селезенка не увеличивается. Характерно потемнение мочи, осветление кала отмечается лишь у отдельных больных. Симптомы заболевания исчезают лишь после родов – вначале проходит зуд (как правило, в течение одного-двух дней) а затем и желтуха (обычно за одну-две недели, но не позже, чем через четыре недели) [4,11].

Довольно редко при ВХБ возникают стеаторея и послеродовые кровотечения вследствие дефицита витамина К [28].

Патоморфология. Биопсия печени для диагностики ВХБ применяется редко.

При морфологическом исследовании ткани печени видны минимальные изменения в виде признаков центролобулярного холестаза (наличие желчных тромбов и расширение желчных капилляров, желчный пигмент в гепатоцитах). Некробиотические и воспалительные изменения в большинстве случаев отсутствуют. Электронно-микроскопически выявляются типичные изменения, свойственные внутрипеченочному холестазу (расширение желчных капилляров, потеря микроворсинок, скопление пигмента в цитоплазме клеток) [11].

Прогноз для матери и плода. У женщин, страдающих внутрипеченочным холестазом беременных, нередко наблюдается осложненное течение беременности и родов [4,5,7,15]. Это объясняется тем, что при прохождении через плацентарный барьер желчные кислоты приводят к интоксикации плода [16]. Накопление желчных кислот в печени эмбриона усиливает выделение простагландинов и в связи с этим повышает чувствительность миометрия к окситоцину матки. Этим объясняется высокая частота преждевременных родов – 11-13% [7,15,16,17]. Частота гипоксии плода в родах возрастает до 22%, а риск его смерти в 4 раза выше, чем при физиологическом течении беременности. У 1-10% беременных возможна антенатальная гибель плода [10,19].

Высокие уровни желчных кислот у женщин во время беременности изменяют действие фосфолипазы А2 в альвеолах младенцев, что приводит к относительной нестойкости сурфактанта и повышению риска развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных [16,21,22].

Дифференциальная диагностика. Дифференциальный диагноз проводится для исключения других заболеваний, протекающих

с синдромом холестаза: обтурационной желтухой, холестатической формой острого вирусного гепатита (ОВГ), лекарственным гепатитом, некоторыми формами хронических заболеваний печени (ПБЦ, ПСХ).

Лечение ВХБ. Лечение ВХБ является сложной задачей. Несмотря на то, что этот вопрос пытаются решить многие ученые, стандарт лечения ВХБ до сих пор не разработан.

В качестве основного патогенетического средства при внутрипеченочном холестазе применяется урсодезоксихолевая кислота (урсосан) в дозе 15-20 мг/кг в сутки (750-1000 мг/сут) [10,19,25,26,27]. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты при ВХБ продемонстрирована в нескольких клинических наблюдениях и открытых контролируемых исследованиях [22,23,24].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – это естественная нетоксичная гидрофильная желчная кислота, являющаяся составной частью пула желчных кислот человека. Механизмы действия УДХК многообразны и до конца не изучены. Основными являются цитопротективный и холеретический эффекты, обусловленные изменением пула желчных кислот с вытеснением урсодезоксихолевой кислотой токсичных первичных желчных кислот, всасывание которых в кишечнике тормозится [10,20].

А. Glantz и соавт. [19] представили данные об эффективности и механизме благоприятного действия УДХК в отношении одного из самых мучительных симптомов ВХБ – кожного зуда. В группе больных, принимавших УДХК, уровень сульфатированных метаболитов прогестерона в моче снизился через 1, 2 и 3 недели лечения на 34, 48 и 55% соответственно, что достоверно коррелировало со снижением интенсивности зуда. Механизм благоприятного действия урсодезоксихолевой кислоты при ВХБ на мать и ребенка остается недоказанным [2,11,14]. Как и при хронических заболеваниях печени урсодезоксихолевая кислота, являющаяся гидрофильной желчной кислотой, может влиять на патогенез холестаза путем цитопротективного эффекта за счет уменьшения гепатотоксического влияния гидрофобных желчных кислот и улучшения гепатобилиарного транспорта [10,13]. При ВХБ урсодезоксихолевая кислота также может специфически улучшать транспорт желчных кислот через плаценту [19]. Е. Sinacos и К. Lindor [14, 27] утверждают, что УДХК в настоящее время – самое эффективное средство терапии больных ВХБ.

С результатами, полученными зарубежными учеными, совпадают результаты работ и

отечественных исследователей. Так, в работе Н.Б. Ковалевой, И.Х. Байрамовой (2006) отмечается положительный эффект от приема урсосана при ВХБ [8]. В качестве резервной терапии используют дексаметазон 12 мг в сутки внутрь в течение 10 суток [2,11]. При удлинении протромбинового времени следует назначать витамин К [28]. Для снижения риска антенатальной гибели плода показано родоразрешение в сроки 37-38 недель [9,23,26,28].

Таким образом, современные научные данные по проблеме внутрипеченочного холестаза беременных свидетельствуют об актуальности данной проблемы. Особое внимание ученые уделяют исследованию роли генетических и гормональных факторов в развитии ВХБ. Выявление факторов риска развития ВХБ позволило бы проводить профилактику, своевременно выявлять и корректировать ВХБ, что улучшит исходы беременности.

Сведения об авторах статьи:

Сантова Луиза Фиргатовна – клинический ординатор кафедры терапии и клинической фармакологии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lukmanova.luiza@mail.ru.

Калимуллина Дилара Хатимовна – д.м.н., профессор кафедры терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: dilaramd@gmail.com.

Идиятуллина Элина Тимербулатовна – аспирант Института биохимии и генетики УНЦ РАН. Адрес: 450098, г. Уфа, просп. Октября, 71. E-mail: idiyatullina.elina@gmail.com.

Бакиров Ахат Бариевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bakirov@anrb.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническое значение исследования генов детоксикации ксенобиотиков и обмена железа у больных циррозами печени/ А.Б. Бакиров [и др.]. – Уфа: Мир печати, 2012. – 43 с.
2. Буеверов, А.О. Хронические заболевания печени: краткое руководство для практикующих врачей – 2-е изд., испр. – М.: издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. – С. 101.
3. Герок, В. Заболевания печени и желчевыведительной системы: пер. с нем. Вольфганг Герок, Хуберт Е. Блом/ под ред. В. Т. Ивашкина, А. А. Шептулина. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 199 с.
4. Грицько, В.С. Внутрипеченочный холестаз беременных/ В.С. Грицько, Н.И. Сопко, С.Ф. Маило // Здоровье Украины. – 2007. – № 2. – С. 2-3.
5. Еремина, Е. Ю. Лечение патологии органов пищеварительной системы у беременных: методические указания для врачей. – Саранск, 2009. – 48 с.
6. Синдром внутрипеченочного холестаза: клинко-генетические аспекты / Д.Х. Калимуллина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – № 4. – С. 11-12.
7. Ключарева, А.А. Внутрипеченочный холестаз беременных / А.А. Ключарева, Л.В. Вавилова //Здравоохранение. – 2007. – №3.– С.72-73.
8. Ковалева, Н.Б. Внутрипеченочный холестаз беременных / Н.Б. Ковалева, И.Х. Байрамова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – №3. – С. 36-39.
9. Кузьмин, В.Н. Новый взгляд на проблему желтухи и холестаза у беременных в современном акушерстве / В.Н. Кузьмин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 5. – С.73-74.
10. Минушкин, О.Н. Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологии / О.Н. Минушкин // Эффективная фармакотерапия. – 2008. – №2. – С. 18-23.
11. Талли, Николас Дж. Гастроэнтерология гепатология: клинический справочник /под ред. Н. Дж. Талли, В.А. Исакова, А. Сигала, М.Д. Уэлтмана. – М.: Практическая медицина, 2012. – С. 516-518.
12. Хворик, Н.В. Гепатологические (инфекционные и неинфекционные) причины отягощения беременности и родов / Н.В. Хворик, В.М. Цыркунов // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сборник научных трудов. – Минск, 2008. – С. 213-217.
13. Шерлок, Ш., Дули, Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: Гэотар. Медицина, 2002. – 354 с.
14. Юджин, Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С. Мэддрей. Введение в гепатологию // Серия «Болезни печени по Шиффу»: пер. с англ. /под ред. В.Т. Ивашкина, А.Е. Буеверова, М.В. Маевской. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2011. – С. 593, 598-602.
15. Eggerman R.S., Riely C.A. Predicting fetal outcome in intrahepatic cholestasis of pregnancy: is the bile acid level sufficient? // Hepatology. – 2004. – Vol. 40. – P. 287-288.
16. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Neonatal Respiratory Distress Syndrome / Enrico Zecca [et al.] // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117. – P. 1669-1672.
17. Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / V. Geenes, C. Williamson // World J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15 (17). – P. 2049-2066.
18. Glantz A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relation-ships between bile acid levels and fetal complitation rates / A. Glantz, H.U. Marschall, L.A. Mattsson // Hepatology. – 2004. – Vol. 40. – P. 467-474.
19. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: amelioration of pruritus by UDCA Is assotiated with decreased progesterone disulphates in urine / A. Glantz [et al.] // Hepatology. – 2008. – P. 544-551.
20. Kondrackiene J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems / J. Kondrackiene, L. Kupcinskas // World J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14(38). – P. 5781-5788.
21. ATP8B1 mutations in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy/ R. Mullenbach [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 829-834.
22. Pathak B. Cholestasis of Pregnancy / B. Pathak, L. Sheibani, R.H. Lee // Obstet Gynecol Clin. North Am. – 2010. – Jun; Vol. 37(2). – P. 269-282.
23. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and obstetric management.Minerva / E. Perin [et al.]/Ginecol. – 2010. – Vol. 62(2). – P. 97-104.
24. Pusi T. Intrahepatic cholestasis in pregnancy / T. Pusi, U. Beuers // Orphanet J Rare Dis. – 2007. – Vol. 2. – P. 26.
25. Riely C.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / C.A. Riely, Y. Bacq // Clin. Liver Dis. – 2004. – Vol. 8. – P. 167-176.
26. Roponen A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – genetic background, epidemiology and hepatobiliary consequences. Academic Dissertation. Helsinki University Central Hospital. – May 19, 2006. – P. 10, 22-25, 42.
27. Sinacos E. Bile acid profiles in Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Is This the solution to the enigma of intragepaticcholestasis of pregnancy? / E. Sinacos, K.D. Lindor // Am J Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105: 3. – P. 596-598.
28. Клинические рекомендации по диагностике и лечению внутрипеченочного холестаза, М., 2013. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское общество по изучению печени // URL: <http://www.gastro.ru/?pageId=41>
29. Шиффман Е.М., Куликов А.В., Заболотских И.Б. Интенсивная терапия и анестезия при печеночной недостаточности в акушерстве. Проект клинических рекомендаций // URL: http://www.critical.ru/consult/pages/guide_liver.htm

И.В. Сахаутдинова¹, О.С. Попов², Е.Л. Симакова^{1,2}
**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА
И ТЕРАПИИ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВУЛЬВЫ**

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Клиническая больница №1», г. Стерлитамак

В статье представлен обзор современной литературы касательно вопросов этиологии и патогенеза дистрофических заболеваний вульвы. Описаны применяемые методы лечения, представлен сравнительный анализ результатов лечения на основании современных литературных данных. Проблема терапии дистрофических заболеваний вульвы сохраняет свою актуальность в связи с отсутствием эффективных методов лечения, мучительным характером клинических симптомов и длительным, рецидивирующим течением болезни. В последние годы отмечается рост заболеваемости и значительное «омоложение» патологии вульвы. Многообразие взглядов на проблему этиологии и патогенеза склероатрофического лишая способствовало появлению нескольких направлений в лечении. Однако проблема высокой частоты рецидивирования, образования обширных очагов деформации вульвы, а зачастую и полная неэффективность лечения обозначили необходимость поиска новых подходов.

Ключевые слова: дистрофические заболевания вульвы, крауроз, лейкоплакия, фотодинамическая терапия, лазерное излучение.

I.V. Sakhautdinova, O.S. Popov, E.L. Simakova

**MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF ETIOLOGY,
PATHOGENESIS AND THERAPY OF DEGENERATIVE DISEASES OF THE VULVA**

The article presents a review of the current literature regarding the etiology, pathogenesis of dystrophic diseases of the vulva. It describes current methods of treatment, presents a comparative analysis of treatment results on the basis of modern literature data. The problem of vulvar dystrophies treatment is still rather urgent due to lack of effective methods of treatment, painful character of clinical symptoms and long-term recurrent course of the disease. Recent years witness an increase of incidence, and it has been noted that vulvar pathology is more often affecting young women. Different views on the problem of etiology and pathogenesis of lichen sclerosis triggered the development of several trends in treatment. However, high recurrent rates, development of wide areas of vulva deformation and even full ineffectiveness of treatment causes the necessity to look for new methods.

Key words: dystrophic diseases of the vulva, kraurosis, leukoplakia, photodynamic therapy, laser radiation.

Проблема поиска эффективных методов лечения крауроза и лейкоплакии вульвы сохраняет свою актуальность. Заболевания вульвы у женщин, в частности дистрофические изменения, относятся к одному из наименее изученных разделов гинекологии. Актуальность проблемы обусловлена длительным и рецидивирующим характером течения болезни, выраженностью клинических симптомов, приводящих к социальной дезадаптации женщин, снижению качества жизни, неудовлетворительными результатами лечения.

По данным результатов медицинских профилактических осмотров установлено, что частота данного заболевания составляет от 0,29 до 5,2 случая на 1000 осмотренных женщин [3,12,22,25,34]. В последние годы отмечается заметный рост числа больных с дистрофическими заболеваниями вульвы, в том числе детей и женщин репродуктивного возраста [2,9,26,31]. Долгое время дистрофические процессы вульвы относили к предраковым состояниям. Известно, что большая часть карцином в своем развитии проходит стадию дистрофии и вульварной интраэпителиальной неоплазии. Своевременное и комплексное лечение дистрофических заболеваний вульвы снижает вероятность возникновения злокачественных

трансформаций [27,30,32,35]. Однако вопрос о клинической и эпидемиологической значимости крауроза и лейкоплакии вульвы в генезе рака вульвы до настоящего времени остается нерешенным [1,3,7,12,22,25,30].

Еще в 1875 г. R.F. Weier в своих работах рассмотрел все доброкачественные повреждения вульвы и назвал их хронической дистрофией. Но до сих пор морфологами не разработана единая классификация, а среди клиницистов не определена конкретная этиопатогенетическая концепция развития дистрофических заболеваний вульвы, нет единого подхода к лечению [3,10,19,23].

Долгое время развитие дистрофических заболеваний вульвы связывали с дефицитом половых стероидов. На сегодняшний день известно, что у определенной части женщин в возрасте постменопаузы наблюдается протективное действие эстрогенов. H.Gordon (1998) провел цитологическое исследование вагинального эпителия у 148 женщин в постменопаузе и лишь у 20% выявил полную атрофию. По данным Л.А. Ашрафьяна и соавт. (1999), у трети пациенток постменопаузального периода ткань вульвы сохраняет высокий уровень рецепторов вне зависимости от продолжительности постменопаузы. Исследования по-

следних лет свидетельствуют о том, что развитие инволютивно-атрофических процессов вульвы может происходить и при достаточном уровне эндогенных эстрогенов [4,31,36].

По мнению ряда авторов, развитие данного заболевания в первую очередь связано с инфицированием вирусами папилломы человека и простого герпеса, персистенцией кандидозной инфекции [5,33]. Этот факт объясняет «омоложение» патологии вульвы.

Л.А. Ашрафян с соавт. (2006) выявили, что при данном заболевании наблюдается высокий уровень рецепторов эстрогенов в сочетании с гиперэстрогенией, что в совокупности увеличивает популяцию пролиферирующих клеток. Тем не менее автор не исключает инфекционно-биологической составляющей в процессе формирования дистрофических заболеваний вульвы. По мнению других исследователей, именно воспалительный генез крауроза и лейкоплакии вульвы играет ведущую роль [1,5,14,35].

Согласно существующей нейрогенной теории развития данного заболевания доказано, что в нервных волокнах и нервных окончаниях происходят морфологические изменения, которые впервые были описаны в 1965 г. Л.И. Декстер и Э.Л. Нейштадтом. В 1974 г. Т.А. Бургуджиева с помощью метода сенсорной хронаксиметрии доказала, что при дистрофических заболеваниях вульвы развивается функциональное изменение центрального и периферического отделов кожного анализатора. И.В. Ушаков (1990) в своих исследованиях выявил, что при зуде вульвы возникает состояние, характерное для повышенного тонуса всего парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [4].

В последнее время в работах некоторых исследователей появились новые направления в изучении влияния различных факторов в развитии данной патологии. A.Zurdia et al. (2010) считают дистрофию вульвы иммуноопосредованным заболеванием. Одной из особенностей функционирования иммунной системы у женщин с дистрофическими заболеваниями вульвы являются закономерные изменения параметров Т-клеточного звена иммунитета, проявляющиеся достоверным падением уровня CD3/4+ Т-лимфоцитов (хелперы/индукторы) и CD3/19+ В-лимфоцитов [20,21,27].

Польскими учеными установлено, что при лейкоплакии вульвы имеет место наследственный дефект ороговения, повышающий проницаемость эпидермиса, что и является пусковым моментом в развитии заболевания [33].

Такое многообразие взглядов на проблему патогенеза развития дистрофических заболеваний вульвы способствовало появлению большого количества различных методов лечения. На начальных этапах заболевания традиционно проводится консервативная терапия. Одним из наиболее распространенных методов лечения крауроза и лейкоплакии вульвы является гормонотерапия (местное применение эстрогенсодержащих препаратов). При назначении данного вида терапии авторы опирались на данные о роли снижения уровня половых стероидов в патогенезе крауроза и лейкоплакии вульвы [9,24].

Рандомизированные исследования не показали значительного эффекта при применении мазевых форм тестостерона или эстрогенов, витаминных комплексов, циклоспоринов, ретиноидов или антибиотиков [33]. Однако по мнению Saunders et al. (2009), по-прежнему, для лечения крауроза и лейкоплакии вульвы наиболее часто используются современные кортикостероидные мази [24,30,32].

Сторонники нейрогенной теории при лечении дистрофических заболеваний вульвы предлагают чрескожную электростимуляцию нейрональных структур в составе патогенетической терапии для восстановления нарушенной парасимпатической иннервации [13]. Денервация вульвы 95% раствором этилового спирта является технически несложным, доступным, недорогостоящим и достаточно эффективным вмешательством, помогающим женщинам разорвать порочный круг при устойчивом зуде вульвы. Однако длительность клинического эффекта спиртовой денервации составляет 4-6 месяцев [4,14].

Ни один из предложенных методов консервативной терапии не может считаться абсолютным, так как не дает стойкого клинического эффекта и не решает проблему рецидивирования, что является основанием для последующего оперативного вмешательства. Отношение к хирургическому лечению предопухолевых и фоновых заболеваний вульвы неоднозначно в связи с высоким риском возникновения послеоперационных осложнений и рецидивов [10,14,26,29].

Первый опыт хирургического лечения зуда наружных половых органов – денервация – был описан W. Boll в 1894г. Эта методика была усовершенствована и получила свое дальнейшее развитие благодаря усилиям G. Burger (1954) и G. Mering (1956). В России первая денервация вульвы по поводу крауроза была проведена в 1920 г. Н.В. Марковым. В 1931 г. А.Г.

Молотковым описан случай односторонней резекции срамного нерва, а в 1936 г. В.И. Кудина произвела его двустороннюю резекцию.

В 1946 г. Е.Е. Гиговский сообщил о 16 случаях резекций срамного нерва, произведенных им с положительным клиническим результатом. Высокую эффективность данного метода в своей работе подтвердил Ю.К. Панфамиров (2012), сообщив о 20 успешно пролеченных пациентках с дистрофическими заболеваниями вульвы, не поддающимися консервативной терапии [4].

О.В. Гробель (2000) предложил способ хирургического лечения крауроза и лейкоплакии вульвы, включающий удаление вульвы в пределах кожно-слизистых покровов и денервацию вульвы путем пересечения веточек срамного нерва и промежностных заднебедерного кожного и полового нервов. Данный вид лечения снимал патологическую импульсацию и, по мнению автора, являлся надежной профилактикой озлокачествления [10,12].

Хирургическое лечение – иссечение очагов лейкоплакии в объеме от экономных резекций до вульвэктомии – не оправдало ожиданий клиницистов. Экономные резекции вульвы часто оказываются неэффективными, частота рецидивов колеблется от 29,2 до 57,9% [1,12]. А хирургическое лечение в объеме вульвэктомии сопровождается большим числом ранних и отсроченных послеоперационных осложнений, что послужило поводом для обоснования и разработки различных вариантов резекции вульвы только при одиночных очаговых поражениях. Причинами отказа от хирургического вмешательства служат травматичность операции, образование грубых рубцов с клиникой анулярных стенозов и неудовлетворительные косметические результаты. Существуют методики сочетания вульвэктомии с реконструктивно-пластическими операциями [1,24], позволяющими избежать негативных последствий обширных резекций вульвы и вульвэктомии, добиться хороших функциональных и косметических результатов. Но в связи с высоким процентом рецидивирования (от 29,2 до 57,9), травматичностью оперативного вмешательства этот метод используется редко.

С середины 60-х годов с внедрением в гинекологическую практику лазерной техники появились весьма обнадеживающие результаты лечения зудя, крауроза и лейкоплакии вульвы. В разные годы различными авторами были предложены схемы применения низкоинтенсивного лазерного излучения как эффективного, патогенетически обоснованно-

го метода лечения дистрофических заболеваний вульвы [2,6,16,17]. Существенным недостатком явилась высокая частота рецидивирования, что требовало проведения длительных, повторных курсов лазеротерапии. С целью повышения эффективности лечения было предложено сочетанное воздействие лазерной и ультразвуковой терапии [16,23].

Накоплен большой опыт применения сочетанного лазерного излучения в терапии дистрофических заболеваний вульвы, однако данные проведенных исследований противоречивы. Частота рецидивирования, по данным разных авторов, колеблется от 12 до 39% [2,16,17,33].

На современном этапе наиболее эффективным методом лечения дистрофических заболеваний вульвы считается фотодинамическая терапия (ФДТ). Преимуществом данного метода является возможность воздействия на большие по площади или мультифокальные изменения без повреждения соседних тканей и хороший косметический эффект. Данный факт имеет большое значение для пациенток молодого возраста [11,13,18,28].

Высокая частота рецидивов после проведенного лечения указывает на наличие постоянно действующего тканевого фактора, способствующего персистентному развитию дистрофических изменений. Установлено, что причиной нарушения функции, хронизации и даже малигнизации процесса в очаге поражения являются дегенеративно-дистрофические изменения тканей, приводящие к формированию грубоволокнистого (рубцового) регенерата [7,11,22,27]. Перспективным направлением коррекции дегенеративно-дистрофических изменений в тканях является стимуляция регенерации. Одним из инструментов стимуляции регенерации является использование различных видов биогенных материалов [7,22]. Установлено, что введенные биоматериалы постепенно резорбируются, замещаясь новообразованной тканью – регенератом. Однако структура и свойства регенерата во многом зависят от степени иммунного воспаления, развивающегося после введения биоматериала [7,22,27,33]. В ФГБУ МЗ РФ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» (г. Уфа) была разработана оригинальная технология обработки тканей (Alloplant®), которая позволяет снизить иммуногенные свойства биоматериалов и нивелировать иммунный компонент клеточной реакции. Экспериментальные исследования позволили разработать диспергированную форму биоматериала. Данная форма в виде суспензии мо-

жет применяться инъекционно как стимулятор регенерации тканей при дегенеративно-дистрофических процессах. К настоящему времени получены экспериментальные данные, подтвержденные успешными клиническими результатами по регенерации гепатоцитов при лечении цирроза печени [7,22]. Разработан способ эндоскопического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки путем обкалывания язвенного дефекта аллогенным биоматериалом Alloplant®. Кроме того, выявлено, что биоматериал Alloplant® может пролонгировать антибактериальный эффект антибиотиков и местных анальгетиков. При использовании биоматериала в хирургии отмечен гемостатический эффект, а также показано отсутствие спаечного процесса вокруг него [7,27].

На сегодняшний день широкое применение биоматериалов позволило создать отдельное направление регенеративной хирургии. В гинекологии данный подход пока не получил достаточного развития, и биоматери-

алы Alloplant® в основном применяются для замещения дефектов яичников после удаления кист больших размеров. Касательно лечения дистрофических заболеваний вульвы с применением аллогенных биоматериалов встречаются работы, демонстрирующие эффективность данного метода. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения с разработкой эффективной методики

Заключение

Ни один из существующих методов лечения дистрофических заболеваний вульвы не является абсолютным, так как не обеспечивает полного устранения местных морфологических проявлений заболевания и не дает стойкой ремиссии, зачастую требует многокурсовых длительных процедур. В связи с недостаточной эффективностью существующих методов актуальны поиск и разработка новых, эффективных методов терапии дистрофических заболеваний вульвы, которые привели бы к уменьшению частоты рецидивирования и улучшению результатов лечения.

Сведения об авторах статьи:

Сахаутдинова Индира Венеровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 3 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: bgmu.ag@yandex.ru.

Попов Олег Серафимович – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ РБ КБ №1 г. Стерлитамак. Адрес: 453120, г. Стерлитамак, ул. Коммунистическая, 97. E-mail: STR.KB1@doctorb.ru.

Симакова Елена Леонидовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №3 ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РФ, врач-онколог ГБУЗ РБ КБ №1 г. Стерлитамак. Адрес: 453120, г. Стерлитамак, ул. Коммунистическая, 97. E-mail: simakova.elen@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аранда, Д. Диагностика и лечение заболеваний вульвы с позиций дерматолога /Д. Аранда, К.Р. Кардер // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2012. – № 3. – С. 19-32.
2. Вельшер, Л.З. Лечение больных предопухолевыми заболеваниями кожи и слизистой оболочки наружных гениталий и промежности с помощью низкоинтенсивного и высокоэнергетического лазерного излучения / Л.З. Вельшер, М.Л. Стаханов, Е.Н. Крылова // Лазерная медицина. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 21-25.
3. Галиханова, Э.Э. Люминесцентная микроскопия в диагностике урогенитального кандидоза у пациенток, страдающих дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища /Э.Э. Галиханова, В.К. Козлов, А.М. Хромова // Практическая медицина. – 2011. – № 2 (49). – С. 43-45.
4. Денервация вульвы в лечении дистрофических заболеваний / Ю.К. Памфамиров [и др.] // Здоровье женщины. – 2012. – № 4 (70). – С. 166.
5. Кононова, И. Инфекционный фактор в генезе дистрофических изменений вульвы / И. Кононова, Т. Обоскалова, И. Иванова // Врач. – 2009. – № 7. – С. 82-83.
6. Крылова, Е.Н. Сочетанное применение высокоэнергетического и низкоинтенсивного лазерного излучения для лечения больных с дистрофическими заболеваниями вульвы / Е.Н. Крылова // Врач-аспирант. – 2006. – № 4. – С. 329-335.
7. Лебедева, А.И. Регенерация мышечной ткани рога матки кролика после разреза лучом лазера и применения аллогенного биоматериала / А.И. Лебедева, С.А. Муслимов, Л.А. Мусина // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – 2013. – № 4 (28). – С. 41-45.
8. Манухин, И.Б. Клиническая эффективность применения лазеротерапии в лечении плоскоклеточной гиперплазии вульвы / И.Б. Манухин, Т.П. Крапошина, А.В. Стамболиева // Медицинская помощь. – 2009. – № 1. – С. 26-28.
9. Непуховые заболевания вульвы / И.О. Макаров [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 14-17.
10. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении гинекологических заболеваний / О.В. Макаров [и др.] // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 40-44.
11. Реуцкая, М.А. Новые подходы к диагностике и лечению заболеваний вульвы / М.А. Реуцкая, С.И. Кулинич // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 277-279.
12. Русакевич, П.С. Возможности применения фотодинамической терапии с местным применением фотосенсибилизаторов при нейродистрофических заболеваниях вульвы, цервикальной эктопии и метаплазии / П.С. Русакевич, Р.В. Гришанович, В.Ю. Плавский // Онкологический журнал. – 2010. – Т. 4, № 1 (13). – С. 47-53.
13. Случай применения лазерной ударно-волновой деструкции в лечении гиперпластической дистрофии вульвы / В.И. Вторенко [и др.] // Лазерная медицина. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 42-43.
14. Состояние рецепторного аппарата вульвы при склеротическом лишае / Л.А. Ашрафян [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2006. – № 1. – С. 88-94.
15. Стамболиева, А.В. Оценка клинической эффективности лазерной терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы / А.В. Стамболиева, И.Б. Манухин, В.Н. Богатырев // Российский онкологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 32-36.
16. Стаханов, М.Л. Сочетанное лазерное лечение и реабилитация больных дистрофическими заболеваниями вульвы / М.Л. Стаханов, Л.З. Вельшер, Е.Н. Крылова // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2007. – № 3. – С. 9-15.

17. Хашукоева, А.З. Фотодинамическая терапия дистрофических заболеваний вульвы / А.З. Хашукоева, Е.С. Купеева, М.Р. Нариманова // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 53-54.
18. Штемберг, М.И. Крауроз и лейкоплакия вульвы / М.И. Штемберг. – Кишинев: Штиинца, 1980. – 198 с.
19. Alteration of T-cell subpopulations and lipid peroxidation in the blood of patients with vulvar non-neoplastic epithelial disorder / G.T. Li [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 41, № 2. – P. 174-6.
20. Kiyohara, T. Eosinophilic spongiosis in vulvar lichen sclerosis / T. Kiyohara, S. Satoh, M. Kumakiri // J. Dermatol. – 2013. – Vol. 40, № 2. – P. 148-9.
21. Langerhans cell histiocytosis associated with lichen sclerosis of the vulva: case report and review of the literature / J.C. Chang [et al.] // J. Cutan. Pathol. – 2013. – Vol. 40, № 2. – P. 279-83.
22. McPherson, T. Vulvar lichen sclerosis and lichen planus / T. McPherson, S. Cooper // Dermatol. Ther. – 2010. – Vol. 23, № 5. – P. 523-32.
23. Medical treatment of vulvar squamous cell hyperplasia / A. Ayhan [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2006. – Vol. 95, № 3. – P. 278-83.
24. Murphy, R. Lichen sclerosis / R. Murphy // Dermatol. Clin. – 2010. – Vol. 28, № 4. – P. 707-15.
25. New surgical approach to lichen sclerosis of the vulva: the role of adipose-derived mesenchymal cells and platelet-rich plasma in tissue regeneration / F. Casabona [et al.] // Plastic Reconstr. Surg. – 2010. – Vol. 126, № 4. – P. 210e-211e.
26. P53 expression in vulvar carcinoma, vulvar intraepithelial neoplasia, squamous cell hyperplasia and lichen sclerosis / P. Hantschmann [et al.] // Anticancer Res. – 2005. – Vol. 25, № 3A. – P. 1739-45.
27. Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosis et atrophicus in a woman with hypothyroidism--case report / B.J. Osiecka [et al.] // Photodiagn. Photodyn. Ther. – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 186-8.
28. Pinelli, S. Management of sexual dysfunction due to vulvar lichen sclerosis in postmenopausal women / S. Pinelli, A.M. D'Erme, T. Lotti // Dermatol. Ther. – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 79-82.
29. Prospective clinical and epidemiologic study of vulvar lichen sclerosis: analysis of prevalence and severity of clinical features, together with historical and demographic associations / A. Virgili [et al.] // Dermatology. – 2014. – Vol. 228, № 2. – P. 145-51.
30. Protein markers of malignant potential in penile and vulvar lichen sclerosis / B.C. Carlson [et al.] // J. Urol. – 2013. – Vol. 190, № 2. – P. 399-406.
31. Shier, M. Vulvar lichen sclerosis / M. Shier, S. El-Khatib // J. Obstet. Gynaecol. Canada. – 2010. – Vol. 32, № 10. – P. 929-30.
32. The surgical management of complications of vulvar lichen sclerosis / M. Gurumurthy [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2012. – Vol. 162, № 1. – P. 79-82.
33. Thorstensen, K.A. Recognition and management of vulvar dermatologic conditions: lichen sclerosis, lichen planus, and lichen simplex chronicus / K.A. Thorstensen, D.L. Birenbaum // J. Midwifery Women's Health. – 2012. – Vol. 57, № 3. – P. 260-75.
34. Zheng, A. Relationship between vulvar dystrophy, malignant tumor and the estrogen progesterone receptor / A. Zheng, Z. Peng, Z. Cao // Hua-Hsui Ko Ta Hsueh Hsueh Pao. – 2000. – Vol. 31, № 2. – P. 248-9.

УДК 618.33

© Коллектив авторов, 2015

У.Р. Хамадянов, И.А. Гумерова, А.У. Хамадянова,
А.И. Галимов, С.У. Хамадянова, Т.Ф. Тихонова
**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ
ПРИ ДОРОДОВОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК**
*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) – одна из основных причин наступления преждевременных родов, что обуславливает высокую частоту недонашивания беременности и тяжелые осложнения у новорожденных. Проблема преждевременных родов считается одной из наиболее актуальных для изучения акушерами-гинекологами и неонатологами в связи с полиэтиологичной природой данной патологии. Сложность акушерской ситуации состоит в точной диагностике дородового излития околоплодных вод и предупреждении развития двух основных осложнений – восходящей инфекции и респираторного дистресс-синдрома у новорожденного. Ведущую роль в этиологии и патогенезе ПРПО при недоношенной беременности играют восходящее инфицирование околоплодных оболочек и микробная инвазия амниотической полости. Акушерская тактика при преждевременном разрыве плодных оболочек зависит от гестационного срока, клинической картины, длительности безводного промежутка. Морфофункциональная незрелость плода, высокая частота его внутриутробной гипоксии и инфицирования обуславливают высокие перинатальную заболеваемость и смертность недоношенных детей при ПРПО.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, патогенез, перинатальные исходы.

U.R. Khamadyanov, I.A. Gumerova, A.U. Khamadyanova,
A.I. Galimov, S.U. Khamadyanova, T.F. Tikhonova
**PATHOGENETIC ASPECTS AND PERINATAL OUTCOMES
AT PREMATURE RUPTURE OF FETAL MEMBRANES**

Premature rupture of the membranes (PROM) is one of the main reasons for the occurrence of preterm birth, which accounts for the high frequency of prematurity of pregnancy and difficult complications in newborns. The problem of preterm births is considered to be one of the most relevant for the study of obstetricians-gynecologists and neonatologists in connection with polyetiological nature of this disease. The complication of this obstetric situation is to accurately diagnose prenatal discharge of the amniotic fluid and to prevent the development of the main complications: ascending infection and respiratory distress syndrome in the newborn. The leading role in the etiology and the pathogenesis of the PROM in incomplete pregnancy belongs to the ascending infection of the membranes and microbial invasion of the amniotic cavity. Obstetric tactics during premature rupture of the membranes depends of gestational date, clinical presentation, duration of the anhydrous period. Morphofunctional immaturity, high frequency of prenatal hypoxia and infection cause high perinatal morbidity and mortality in premature infants with the PROM.

Key words: premature rupture of fetal membranes, pathogenesis, perinatal outcomes.

Частота преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) составляет 2-20% всех беременностей и является причиной перинатальной смертности в 18-20% случаев. В целом на долю ПРПО при недоношенной беременности приходится 20-40% случаев, что сочетается с 30-40% преждевременных родов [9]. На долю недоношенных детей приходится 60 – 70% ранней неонатальной смертности. Частота возникновения неврологических заболеваний составляет 50%, в том числе ДЦП, нарушения зрения (вплоть до слепоты), слуха (вплоть до глухоты), тяжелые хронические заболевания легких [2,7].

Преждевременными называют роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 37 недель (259 дней), начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле, при этом масса тела плода составляет от 500 до 2500 г [8].

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о многообразии этиологических факторов ПРПО. Около 30-40% случаев преждевременных родов обусловлены инфекцией. Ведущая причина ПРПО – восходящее инфицирование околоплодных оболочек и микробная инвазия амниотической полости, частота которой в течение первых суток после ПРПО составляет от 37,9 до 58,5% [21]. В Национальном руководстве «Акушерство» [1] указывается, что преждевременные роды в сроке 22-27 недель беременности чаще обусловлены инфекционной этиологией и врожденной наследственной патологией плода; на 28-33-й неделе инфекционная этиология преобладает только в 50% случаев, с 34-й недели преждевременные роды обусловлены множеством других причин, не связанных с инфекцией. Среди инфекционных агентов, служащих непосредственной причиной возникновения восходящей инфекции, преобладают *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus fecalis*, *Streptococcus B*, *Bacteroides fragilis*, *Corinobacter*, *Campylobacter*, *Clebsiella pneumonia* [16]. Ряд авторов подчеркивают роль анаэробных бактерий в этиологии восходящего инфицирования, в частности *Fusobacterium* [19]. Роль часто встречающихся представителей микробных ассоциаций (*Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*) до конца не изучена, так как их широкое распространение, стертая клиническая картина и трудности диагностики затрудняют определение роли этих микроорганизмов в этиологии и патогенезе преждевременных родов и ПРПО [11]. Риск ПРПО значительно возрастает при нарушении барьерной функции цервикального канала (истмико-цервикальная недостаточность и пролапс плодного пузыря).

Одной из частых причин преждевременного излития околоплодных вод является бактериальный вагиноз (БВ). БВ – это патология экосистемы влагалища, вызванная усиленным ростом преимущественно облигатно-анаэробных бактерий [3], которая характеризуется резким снижением или отсутствием лактофлоры и ее заменой на полимикробные ассоциации анаэробов и гарднереллы. При дисбиозе создаются благоприятные условия для инфицирования плодного яйца при любом сроке беременности [13]. Клинические исследования последних лет показали, что восходящая инфекция генитального тракта играет значительную роль в этиологии преждевременного прерывания беременности и развития синдрома инфекции околоплодных вод [20]. Это подтверждается высокой концентрацией условно-патогенных микроорганизмов в половых путях женщин при преждевременных родах, а также выделением микроорганизмов из амниотической жидкости при преждевременных родах и увеличением частоты хориоамнионита [22].

Также причиной преждевременного разрыва плодных оболочек могут быть приобретенные или врожденные формы дефицита коллагена (синдром Ehler-Danlos), дисбаланс микроэлементов, в том числе дефицит меди, являющейся ко-фактором матриксных металлопротеаз (ММП) и их ингибиторов [10]. Одним из факторов является оксидантный стресс, связанный с продукцией реактивных кислородных радикалов нейтрофилами и макрофагами при их вовлечении в процесс микробной элиминации, которые вызывают локальную дегенерацию коллагена, истончение и разрыв оболочек путем активации матриксных металлопротеаз, а хлорноватистая кислота непосредственно разрушает коллаген 1-го типа, являющийся структурной основой плодных оболочек [15,17].

Таким образом, ведущую роль в этиологии и патогенезе ПРПО при недоношенной беременности играют факторы, стимулирующие апоптоз, разрушение фосфолипидов и дегградацию коллагена соединительнотканного матрикса околоплодных оболочек, преимущественно связанных с действием инфекции.

Диагностика преждевременных родов на сегодняшний день затруднена, так как отсутствует специфическая симптоматика. Диагностическая ценность комплекса стандартных методов исследования (нитразиновый тест, осно-

ванный на определении рН влагиалищного секрета; феномен «папоротника», выявляемый при микроскопическом исследовании нативного мазка; маловодие, диагностируемое при ультразвуковом исследовании), используемых при ПРПО, недостаточно высока. По данным G.C. Di Renzo и соавт., чувствительность этих методов составляет 51-98%, а специфичность 16-88% [14]. Также для диагностики ПРПО возможно использование амниоцентеза с введением в амниотическую полость индиго-кармина и последующим определением этого красителя во влагиалище. Однако инвазивность метода, а также возможность спровоцировать родовую деятельность ограничивают его применение в практическом акушерстве [23]. Экспресс-тест, основанный на определении плацентарного амикроглобулина-1, является одним из наиболее точных [12].

Врачебная тактика при преждевременных родах с ПРПО зависит от гестационного срока, клинической картины, длительности безводного промежутка. При выборе тактики ведения недоношенной беременности при ПРПО мы должны придерживаться следующих направлений:

1. Повышение жизнеспособности плода (профилактика респираторного дистресс-синдрома плода).
2. При отсутствии возможности пролонгирования беременности – подготовка женщины к родам через естественные родовые пути.
3. Профилактика и лечение инфекционных осложнений.
4. При наличии противопоказаний для выбора консервативно-выжидательной тактики ведения недоношенной беременности – переход к активной тактике.

Необходимо постоянно сравнивать риски использования консервативно-выжидательной тактики (плодовые риски – недоношенность, неонатальный сепсис, легочная гипоплазия, РДС, контрактуры и деформации, компрессия пуповины; материнские риски – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), хориоамнионит, сепсис, послеродовая гипотония матки, лихорадка и эндометрит в пuerпериальном периоде) с рисками выбора активно выжидательной тактики (преиндукция, индукция родов) или активной тактики (кесарево сечение (КС)) [18].

Противопоказаниями для выбора выжидательной тактики являются хориоамнионит; осложнения беременности, требующие срочного родоразрешения (преэклампсия/эклампсия, отслойка плаценты, кровоте-

чение при предлежании плаценты); декомпенсированные состояния матери; декомпенсированные состояния плода [8]. Активная тактика также характеризуется возможными рисками развития осложнений, в частности РДС, внутричерепное кровоизлияние у плода, септические осложнения у матери и др. Необходимо учитывать, что частота случаев инфицирования и КС возрастает при отсутствии эффекта от медикаментозного родовозбуждения после 72-часового безводного промежутка [8].

Пролонгирование недоношенной беременности при ПРПО представляет значительный риск для матери, в первую очередь в связи с присоединением инфекционного процесса и развитием гнойно-септических осложнений (ГСО), в большинстве случаев хориоамнионита (ХА), послеродового эндометрита и реже – сепсиса. К факторам риска реализации гнойно-септических осложнений следует отнести хирургические внутриматочные вмешательства, хроническую урогенитальную инфекцию, разрыв плодных оболочек на фоне пролабирования плодного пузыря, а также антенатальной гибели плода [10].

Вероятность развития родовой деятельности при излитии околоплодных вод находится в прямой зависимости от гестационного срока: чем меньше срок, тем продолжительнее период до развития регулярной родовой деятельности (латентный период).

В пределах первых суток после преждевременного излития вод спонтанные роды начинаются в 26% случаев при массе плода 500-1000 г, в 51% при массе плода 1000-2500 г, в 81% случаев при массе плода более 2500 г [4]. Продление безводного промежутка при отсутствии клинических проявлений инфекции способствует созреванию легких плода. Однако пролонгирование беременности возможно только при отсутствии клинических признаков хориоамнионита. При подозрении на хориоамнионит нужно начинать терапию антибиотиками широкого спектра действия или комбинацией препаратов с учетом необходимости воздействия на все группы возбудителей (аэробы грамположительные, грамотрицательные; анаэробы). Антибактериальная терапия способствует снижению частоты возникновения хориоамнионита и послеродового эндометрита у матерей, а у новорожденных – частоты развития пневмонии, сепсиса, внутрижелудочковых кровоизлияний, бронхолегочной дисплазии [4].

В структуре заболеваемости и смертности недоношенных при ПРПО основное место занимают: синдром дыхательных расстройств (СДР), внутриутробная инфекция (ВУИ), гипо-

кисческое поражение головного мозга в виде внутримозговых кровоизлияний (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ).

СДР проявляется нарастанием симптомов дыхательной недостаточности на фоне угнетения жизненно важных функций организма. Основной причиной развития СДР является дефицит сурфактанта или его инактивация [10]. Степень тяжести и частота реализации СДР прогрессивно снижаются с увеличением срока беременности и степени зрелости плода и составляют около 65% в срок до 30 недель беременности, 35% – в 31-32 недели, 20% – в 33-34 недели, 5% – в 35-36 недель и менее 1% – в 37 недель и более [10].

Одним из наиболее значимых факторов риска неблагоприятных перинатальных исходов является ВУИ. Мертворождаемость и ранняя неонатальная смертность при ВУИ связана со степенью тяжести воспалительного процесса, зависящего от гестационного возраста плода, типа и вирулентности возбудителя, защитных факторов околоплодных вод и врожденного иммунитета, и составляет, по данным литературы, 14,9 – 16,8% и 5,3 – 27,4% соответственно [5]. Одной из наиболее распространенных клинических форм ВУИ является пневмония (до 80% случаев), связанная, как правило, с аспирацией инфицированными водами [6]. Пневмония часто сочетается с признаками язвенно-некротического энтероколита. Прогрессирование очагов первичного воспаления в легких или кишечнике плода обуславливает возможность развития метастатического гнойного менингита, перитонита, а также внутриутробного сепсиса (до 28% случаев). Одним из основных факторов риска развития неонатального сепсиса является хориоамнионит.

Среди осложнений перинатального периода заслуживают внимания постгипоксические поражения головного мозга. ПВЛ представляет собой коагуляционный некроз белого вещества с последующей дегенерацией астроцитов с пролиферацией микроглии вследствие гипоксемии и ишемии головного мозга. Осложнения ПВЛ отрицательно влияют на формирование межнейронных ассоциативных связей, процессы миелинизации белого вещества и могут стать причиной когнитивных нарушений.

ВЖК в структуре смертности недоношенных новорожденных составляют до 25% [5]. Основными факторами риска являются острая гипоксия плода и хориоамнионит. Степень тяжести ВЖК снижается с увеличением гестационного возраста и при родоразрешении путем операции кесарево сечение.

Заключение

При преждевременном разрыве плодных оболочек на сроке гестации 22-25 недель в связи с неблагоприятным прогнозом для плода и высоким риском гнойно-септических осложнений матери целесообразна выжидательная тактика ведения с динамическим наблюдением за беременной (бактериологический посев мочи и отделяемого половых путей с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам, контроль за возможным развитием осложнений – отслойка плаценты и тромбоэмболия) без проведения токолитической терапии. При ПРПО на сроке гестации более 25 недель акушерская тактика должна быть направлена на пролонгирование беременности с проведением профилактики РДС плода, применением антибактериальной терапии. Пролонгирование беременности целесообразно до 34 недель гестации – это способствует снижению как перинатальной смертности, так и степени тяжести патологии новорожденных. Показаниями к досрочному родоразрешению при ПРПО являются: ухудшение состояния плода, развитие хориоамнионита и других осложнений, угрожающих жизни матери.

Перинатальные исходы при досрочном разрыве плодных оболочек существенно отличаются от результатов естественных родов после своевременного излития околоплодных вод. До настоящего времени нет единого мнения об акушерской тактике ведения беременности и родов после дородового излития околоплодных вод при недоношенном гестационном сроке. Подавляющее большинство исследователей склоняются к выжидательно консервативной тактике, другие – к активной, то есть к хирургической. Однако оба варианта не лишены определенных недостатков. Анализ современных данных отечественной и мировой литературы свидетельствует о том, что вопрос о тактике ведения родов при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, остается до конца нерешенным, требует продолжения многоцентровых исследований, которые позволят проанализировать исходы родов в зависимости от срока беременности, длительности безводного периода, реакции организма женщины и плода на ПРПО, наличия сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологий, возраста женщины, акушерского и гинекологического анамнеза. На основании полученных данных необходимо разработать практические рекомендации, уделив особое внимание роли генитальной инфекции как наиболее значимой причины ПРПО, ее профилактике и лечению.

Сведения об авторах статьи:

Хамадиянов Ульфат Рахмьянович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-56-35. E-mail: Akgin1@rambler.ru.

Гумерова Ирина Артуровна – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-56-35. E-mail: Akgin1@rambler.ru.

Хамадиянова Анда Ульфатовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-56-35. E-mail: Akgin1@rambler.ru.

Галимов Артур Ильдарович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-56-35. E-mail: Akgin1@rambler.ru.

Хамадиянова Светлана Ульфатовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-56-35. E-mail: Akgin1@rambler.ru.

Тихонова Татьяна Федоровна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-56-35. E-mail: Akgin1@rambler.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1200 с.
2. Ахмадеева, Э.Н. Современные взгляды на гуманизацию медицинского обеспечения новорожденных / Э.Н. Ахмадеева, Ф.М. Латыпова, А.М. Микунов // Практическая медицина. – 2011. – №5(33). – С.38-42.
3. Ефимов, Б.А. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему / Б.А. Ефимов, В.Л. Тютюнник // Русский медицинский журнал – 2008. – Т.16, № 1. – С. 18 – 22.
4. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации. Вып. 2 / под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 543 с.
5. Макаров, О.В. Современные перинатальные подходы при ведении недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек / О.В. Макаров, П.В. Козлов, Н.Н. Николаев // Вестник РГМУ. – 2006. – № 4. – С. 64-7.
6. Неонатология: национальное руководство/ под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
7. Преждевременные роды: клинический протокол, 2010, ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития РФ / Проект «Мать и Дитя» [Электронный ресурс] // URL: <http://refdb.ru/look/2598842.html>
8. Преждевременные роды: методическое письмо / З.С. Ходжаева [и др.]. – М., 2011. – 32 с.
9. Преждевременный разрыв плодных оболочек (преждевременное излитие вод): клиническое руководство / О.Р. Баев [и др.]. – М., 2013. – 35 с.
10. Преждевременный разрыв плодных оболочек: этиология, перинатальная патология, гнойно-септические осложнения / О.В. Макаров [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 42-48.
11. Пути профилактики перинатальной заболеваемости и смертности при недоношенной беременности / О.В. Макаров [и др.] // Вестник РГМУ. – 2009. – № 4. – С.70-75.
12. Радзинский, В.Е., Ордянец, И.М. Преждевременный разрыв плодных оболочек: информационное письмо. – М.: Медиабюро StatusPraesens, 2011. – 20 с.
13. Тихомиров, А.Л. Инфекции влагалища: взгляд гинеколога. Рациональная терапия кандидозного и смешанного вульвовагинитов / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Венеролог. – 2006. – № 2. – С. 18-21.
14. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth / GC Di Renzo [et al.] // J Maternal Fetal Neonatal Med. – 2011. – Vol. 24(5). – P. 659-67.
15. Li W. The role of prostaglandins in the mechanism of lipopolysaccharide-induced proMMP 9 secretion from human placenta and fetal membrane cells / W Li, E Unluggedik, AD Bocking. // Biol Reprod. – 2007. – Vol. 76(4). – P. 654-9.
16. Maternal and neonatal risk factors for early-onset group B streptococcal disease: a case control study / Al-Kadri HM [et al.] // Int J Womens Health. – 2013. – Vol. 29(5). – P. 729-35.
17. Midtrimester amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) levels above the 90th percentile are a marker for subsequent preterm premature rupture of membranes / JR Jr Biggio [et al.] // Amer J Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 192(1). – P. 109-13.
18. Mohr T. Premature rupture of the membranes // Gynecol Endocrinol. – 2009. – Vol. 5, № 1. – P. 28-36.
19. Morales, WJ Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: A placebo-controlled, double-blind study/ WJ Morales, Schorr Steve, J Albritton. Amer // J Obstet Gynecol. – 1994. – Vol. 171. – P. 345-9.
20. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis / M.G. Gravett [et al.] // Obstet. and Gynec. – 1986. – Vol. 67. – P. 29-37.
21. Risk of Early-Onset Neonatal Infection with Maternal Infection or Colonization: A Global Systematic Review and Meta-Analysis. / Chan GJ [et al.] // PLoS Med, 2013 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001502.
22. Spontaneous early preterm labour associated with abnormal genital bacterial colonization / RF Lamont [et al.] // Brit. J. Obstet. Gynaecol. – 1986. – Vol. 93. – P. 804-10.
23. Van der Ham, D.P. Prelabour rupture of membranes: overview of diagnostic methods / D.P. Van der Ham, A Van Teeffelen, B.W Mol // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 24(6). – P. 408-12.

СОБЫТИЯ

Д.М. Азаматов, О.Г. Афанасьева, Э.И. Зиянгирова
КРУГЛЫЙ СТОЛ «ФИЛОСОФИЯ БИОМЕДИЦИНЫ И БИОЭТИКИ»

Нельзя не согласиться с одним из самых известных высказываний древнеримского философа Цицерона о том, что философия – это прародительница всех наук. Она стала точкой опоры для развития таких областей знаний, как математика, биология, химия, этика и др. И на сегодняшний день ценность философии как науки не уменьшается. Доказательством тому служит прошедший в Уфе с 6 по 10 октября 2015 года VII Российский философский конгресс «Философия. Толерантность. Глобализация: Восток и Запад – диалог мировоззрений». Программа конгресса включала 26 секционных заседаний, 5 симпозиумов, 29 круглых столов и 2 творческие встречи. Организаторами данного мероприятия выступили Российское философское общество, Правительство Республики Башкортостан, Институт философии РАН, Академия наук Республики Башкортостан, Башкирский государственный университет, Башкирский государственный медицинский университет, Башкирский государственный педагогический университет им М. Акмуллы, Башкирская академия государственной службы и управления при Президенте Республики Башкортостан, Уфимский государственный авиационный технический университет, Уфимский государственный нефтяной технический университет.

Конгресс проходил при финансовой поддержке Администрации Президента Республики Башкортостан, Российского гуманитарного научного фонда и Совета ректоров Республики Башкортостан.

На 21 августа 2015 года на официальном сайте конгресса количество зарегистрированных участников составило 1558 человек из 22 государств (Россия, Турция, Великобритания, Болгария, Иран, Франция, Италия, Бельгия, Азербайджан, Беларусь, Германия, Израиль, Испания, Казахстан, Китай, Киргизия, Молдова, Сирийская Арабская Республика, Словакия, США, Узбекистан, Украина).

Среди зарегистрированных на сайте конгресса участники с учеными степенями распределились следующим образом: доктора наук – 454 чел., кандидаты наук – 561 чел., ученые без степени – 220 чел., аспиранты – 98 чел., студенты – 38 чел.

Отрадно, что одной из научных площадок стал Башкирский государственный меди-

цинский университет, принявший участников заседаний и на высоком уровне осуществивший работу 4-х секций («Эстетика», «Этика», «Логика», «Философская мысль Башкортостана»), 1-го симпозиума («Цивилизационная парадигма и проблема смысложизненной рефлексии») и 2-х круглых столов («Философия и психология экономики», «Философия биомедицины и биоэтики»). Каждое заседание характеризовалось высоким научным уровнем и актуальностью обсуждаемых вопросов.

8-9 октября 2015 года кафедра философии и социально-гуманитарных наук принимала у себя участников конгресса – уважаемые ученые из зарубежных стран и специалисты из разных городов России стали участниками проводимых симпозиумов и круглых столов.

Под председательством члена-корреспондента РАН Бориса Григорьевича Юдина был проведен круглый стол на актуальную тему: «Философия биомедицины и биоэтики», на котором обсуждались сложившиеся сегодня исследовательские направления в области биоэтики, объединившие ученых и профессионалов различных областей знаний. Также была продолжена дискуссия по вопросам, затронутым на симпозиуме, посвященном памяти академика И.Т. Фролова «Новые технологии и проблема совершенствования человека», прошедшем ранее в этот же день на площадке Башкирского государственного университета.

В обсуждении приняли участие гости нашей кафедры: Заплатина Ольга Алексеевна (г. Кемерово), Камалиева Ирина Ринатовна (г. Челябинск), Рассказов Леонид Дементьевич (г. Красноярск), Гребенщикова Елена Георгиевна (г. Москва), Ситникова Дарья Леонидовна (г. Томск), Тищенко Павел Дмитриевич (г. Москва), Кожевникова Магдалена (Польша) и др.

На заседании круглого стола было заслушано четыре доклада на важные животрепещущие темы. Каждое выступление вызвало большую заинтересованность и оживленную дискуссию.

Так, О.А. Заплатина, кандидат педагогических наук, доцент подняла вопрос биологического и духовного старения. Она считает, что переосмысление человеком с точки зрения философского подхода ответственности за свою собственную жизнь и жизнь других

состоит в том, чтобы создать оптимальные условия для выполнения генетической программы, определяющей и продолжительность, и качество его жизни. Для этого важно поддерживать определенное мироощущение, выбрать подходящую методику оздоровления, придерживаться рационального питания и следовать важным установкам, таким как: самосовершенствование, сохранение оптимизма и эмоционального равновесия, укрепление позитивных социальных контактов с окружающими, повышение собственного социального статуса, совершение добрых дел.

Профессор В.Л. Юлдашев, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом ИДПО БГМУ в своем выступлении на основе статистических данных пытался найти ответ, в чем же причина аддиктивного поведения молодежи. В своем докладе он привел данные Министерства здравоохранения и ряд собственных исследований, касающихся наркотизации молодых людей. Владимир Лябирович попытался найти ответы на вопросы: что может стать причиной употребления наркотиков, что служит сдерживающей силой и является ли первичная профилактика перспективной на сегодняшний день.

Доцент И.Р. Камалиева в прошлом преподаватель кафедры философии в БГМУ затронула проблему врачебной этики в аспекте социально-философского анализа. Она отметила, что на сегодняшний день существующие нормы права не в состоянии регулировать отношения, которые складываются между врачом и пациентом. Врач, в отличие от пациента, не защищен законом, он заведомо находится в слабой позиции. В его власти информирование больного, решение же всегда зависит от пациента. Современная мораль не успевает сформироваться и соответствовать прогрессивно развивающимся биологическим и медицинским наукам, а право не в состоянии регулировать те общественные отношения, которые его (право) не нарушают, но несут угрозу безопасности существования человеческого рода. И.Р. Камалиева считает, что именно Клятва Гиппократова, содержащая в себе единство философии и медицины, является для врачей аксиологической установкой метафизического свойства, над которой неподвластно время, и именно она является необходимой основой для столь нужного сегодня целостного и гуманного отношения к пациенту. Данное выступление вызвало шквал вопросов, обсуждение которых вылилось в бурную дискуссию.

Е.Е. Липатова, доцент кафедры психологии и педагогики БГМУ, выступила с докла-

дом об актуальных вопросах биоэтики и права. Свое выступление она начала с небольшого экскурса в историю биоэтики, привела примеры биоэтических проблем, с которыми сталкиваются врачи. В ходе обсуждения данной темы аудитория пришла к выводу, что дискуссия вызывает больше вопросов, чем ответов.

После прослушивания основных сообщений началось обсуждение докладов. В дискуссии активно приняли участие все специалисты. Так, Оксана Михайловна, профессор кафедры психологии и педагогики, привела примеры из собственного опыта взаимодействия врача и пациента как в России, так и в зарубежных странах. Мурзагалина Людмила Владимировна, доцент этой же кафедры, считает, что деонтология – это более подходящий предмет для изучения его студентами в вузах, чем биоэтика. Доцент Леонид Дементьевич Рассказов участвовал в обсуждении каждого доклада и высказал мнение о том, что в деятельности врача существует «поле двойных стандартов», касающееся биоэтических вопросов. Профессор Тищенко Павел Дмитриевич сделал небольшую критическую ремарку в отношении выступления Камалиевой Ирины Ринатовны. Он считает, что в древности не было целостного представления о человеке, его понимание было множественно. Исмагилова Рушана Радиковна, аспирант БГМУ, затронула тему профессиональной самореализации врачей и задалась вопросом: личность с какими качествами сможет реализовать принципы биоэтики. Кожевникова Магдалена, специалист из Польши, считает, что в зарубежных странах личность врача и его желание помочь близким – не главный фактор профессионализма, главное – результат его работы. Гребенщикова Елена Георгиевна пояснила, что на сегодняшний день существует 11 моделей взаимодействия врача и пациента, определяющим фактором выступает личность второго. Она подчеркнула, что в России до сих пор преобладает патерналистская модель. Не остался без внимания и один из главных вопросов биоэтики: «Способны ли роботы заменить медицинский персонал?»

Основными задачами круглого стола явились объединение ученых и специалистов различных областей знаний вокруг биоэтических проблем, а также выработка современного научного подхода в решении вопросов взаимоотношений человека и живого мира. Обсуждение коснулось и проблем морали, возникшими в связи с новейшими достижениями биомедицинской науки и практики здравоохранения. Проведен сравнительный анализ принципов здраво-

охранения, отношений, складывающихся между врачом и пациентом в России и зарубежных странах. Была затронута извечная тема «загадочной русской души», а также значение индивидуальных моральных качеств врача и осознанность выбора будущей профессии.

Во время дискуссии обсуждались такие темы, как отношение человека к собственному здоровью, взаимодействие врача и пациента, двойные этические стандарты, с которыми сталкиваются специалисты, личностные характеристики врача и его профессиональное самосознание. Все обсуждаемые темы и задаваемые вопросы были сконцентрированы вокруг болевых точек медицины.

В работе круглого стола была отмечена необходимость признания биоэтики одним из главных направлений в воспитании молодежи и будущих специалистов-врачей. В ходе обсуждения участники круглого стола пришли к выводу, что разработка цикла учебных программ по биоэтике – одна из приоритетных задач государства в области образования.

Борис Григорьевич Юдин подвел итоги круглого стола, поблагодарив его участников. Он подчеркнул, что решение проблем биоэтики жизненно необходимо в нравственных аспектах воспитания современного российского общества. Особую благодарность он выразил организаторам этого мероприятия.

ЮБИЛЕЙ

СЕРГЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ ЧУЙКИН (К 65-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



1 ноября 2015 года исполнилось 65 лет Сергею Васильевичу Чуйкину, челюстно-лицевому хирургу, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу Российской Федерации и Республики Башкортостан, декану стоматологического факультета, заведующему кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета.

С.В. Чуйкин родился в г.Кумертау. В 1975 году окончил Башкирский медицинский институт, в 1976 году – интернатуру, получив квалификацию врача-оториноларинголога. До 1980 года работал в Чишминской районной больнице РБ, затем поступил в аспирантуру по специальности оториноларингология и в 1983 году защитил кандидатскую диссертацию под руководством проф. А.И.

Бикбаевой. Прошел специализацию по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии в МГМСУ; во Всесоюзном центре по лечению детей с врожденными пороками челюстно-лицевой области. В 1983-1990 гг. работал на кафедре хирургической стоматологии на базе ГКБ №21 (зав. кафедрой проф. Г. Г. Мингазов).

Учился в заочной докторантуре на кафедре стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Первого ММИ им. И.М. Сеченова с 1985 по 1990 гг. и защитил докторскую диссертацию по специальности «Стоматология» на тему «Применение в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области медикаментозной защиты головного мозга», научные консультанты – академик РАМН, лауреат Государственной премии РФ, заслуженный деятель науки РФ, профессор Н. Н. Бажанов и заслуженный деятель науки РФ, профессор И.В. Ганнушкина.

С 1991 года по настоящее время профессор С.В. Чуйкин работает заведующим кафедрой стоматологии детского возраста, а с 1995 года – одновременно деканом стоматологического факультета.

В 1992 году он впервые в России организовал и возглавил ассоциацию детских стоматологов; в 1995 году избран Президентом Башкирской ассоциации стоматологов, а в 2003 году – Президентом ассоциации стоматологического образования.

С 1993 года – член Международной ассоциации черепно-лицевых хирургов (Даласс, США), и участник Всемирной программы по черепно-лицевой хирургии (Сан-Франциско, США).

В 1996 году назначен директором Клинической стоматологической поликлиники (КСП) БГМУ, руководил организацией Международного учебного центра и Уфимского стоматологического лечебно-консультативного центра на базе КСП. Избран членом Совета Стоматологической ассоциации России.

Профессор С.В. Чуйкин – автор более 1100 научных работ, 45 монографий – из них 6 изданы за рубежом, 38 учебных пособий, 26 патентов на изобретения, является соавтором Национального руководства по стоматологии.

Под руководством С.В. Чуйкина защищены более 20 диссертаций, из них 2 докторские.

Он – член редакционных советов 5 российских медицинских журналов: «Проблемы стоматологии», «Маэстро стоматологии», «Кафедра», «Медицинский вестник Башкортостана», «Стоматология детского возраста и профилактика».

Является основателем научной школы «Реабилитация детей с врожденной патологией челюстно-лицевой области». Основные направления его научно-практической деятельности сосредоточены на актуальных проблемах профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний.

Им внесен крупный научный теоретический и практический вклад в разработку проблемы: врожденные пороки челюстно-лицевой области у детей; развитие концепции гистогематических барьеров в стоматологии; оценка эффективности высокотехнологичных методов профилактики внутричерепных осложнений и новых хирургических доступов при гнойно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области.

С.В. Чуйкин активно развивает сотрудничество с другими академическими учреждениями – Институтом биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, Всероссийским центром глазной и пластической хирургии, ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (г.Екатеринбург), Международным институтом краниофациальной хирургии (Даллас, США) и др.

В 2015 году С.В. Чуйкин за большой научный вклад в разработку проблемы врожденной патологии челюстно-лицевой области первым из Российских ученых стал лауреатом Международной гуманитарной премии Всемирного Фонда «Расщелина губы и неба».

На возглавляемых им кафедре и факультете совершенствуются технологии образовательного процесса, внедрены в процесс обучения современные фантомы, интерактивные семинары, мультимедийные технологии в проведении семинарских и лекционных занятий. Успешно работает СНО. Студенты участвуют в российских и международных стоматологических олимпиадах, где занимают призовые места.

Профессор С.В. Чуйкин активно ведет совместную работу с органами здравоохранения. Проводит обходы, консультации, операции на базе отделения челюстно-лицевой хирургии РДКБ. По приказу МЗ РБ участвовал в проведении эпидемиологического обследования населения, что послужило обоснованием для разработки «Программы профилактики стоматологических заболеваний в РБ». Под его руководством проведена «Школьная образовательная программа по профилактике стоматологических заболеваний», в том числе в сельской местности и регионах с неблагоприятными экологическими факторами окружающей среды. Подготовлены методические материалы для школьников и преподавателей, в том числе на башкирском языке. На протяжении многих лет активно участвует в проведении республиканских, российских, международных конференций, конгрессов, редактировании сборников научных работ.

С 2008 года С.В. Чуйкин – член научно-экспертного Совета при Председателе Совета Федерации РФ, с 2011 года – член Совета при Президенте РБ.

Является заместителем председателя диссертационного совета Д – 208.006.06, членом проблемной комиссии по стоматологии МЗ РФ, председателем проблемной комиссии по специальности «Стоматология» и председателем учебно-методического совета по стоматологии БГМУ.

Как Председатель попечительского совета Федерации самбо РБ привлекает студенческую молодежь к спорту.

Избран академиком РАЕН, награжден медалью имени Нобелевского лауреата И.И. Мечникова «За практический вклад в укрепление здоровья нации», орденом «За заслуги перед стоматологией», медалью «Отличник стоматологии» Стоматологической ассоциации России, золотой медалью Европейской научно-промышленной палаты за достижения в науке.

С.В. Чуйкин является крупным ученым, пользующимся известностью и авторитетом в Российской Федерации, Республике Башкортостан и зарубежом.

Сотрудники факультета и кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии сердечно поздравляют Сергея Васильевича с юбилеем, желают ему доброго здоровья и новых творческих успехов!

СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

ПАМЯТИ СЕРГЕЯ ВЛАДИМИРОВИЧА СИБИРЯКА



6 ноября 2015 года исполнилось бы 60 лет доктору медицинских наук, профессору, известному специалисту в области иммунофармакологии Сергею Владимировичу Сибиряку. Больно писать о нем в прошедшем времени. Этот яркий, энергичный, неординарный и талантливый человек ушел из жизни на самом пике творчества. Не прожив и 54-х лет он успел оставить неизгладимый след в науке и в сердцах его многочисленных учеников, студентов, коллег, врачей и друзей.

Сергей Владимирович родился в 1955 году в г. Уфе. Его воспитывала мать, доцент сельхозинститута, которая дала ему очень хорошее образование. Он прекрасно владел английским языком, играл на фортепиано, гитаре, рисовал; увлекался туризмом, любил природу и охоту. После окончания школы, поступил в сельхозинститут, но большую часть времени проводил не в аудитории, а играл на гитаре в ансамбле института. Как он сам впоследствии вспоминал, учеба в этом вузе была не его призванием. После отчисления с первого курса сельхозинститута поступил в Башкирский медицинский институт. Здесь он сразу «нашел себя» и с первого курса увлекся наукой. В трупохранилище анатомического корпуса института даже был бак с надписью «Сибиряк, наука». Тогда Сергей изучал лимбическую систему мозга. В это же время он сделал первые шаги на педагогическом поприще – выступал в роли репетитора по физике и химии для своего друга, тогда мацератора кафедры нормальной анатомии, ныне доктора медицинских наук, профессора, лауреата премии Правительства России Натана Сельского. В 1979 году Сергей Владимирович окончил институт с отличием. Будучи человеком ищущим, он занимался неврологией, нейрохирургией (модифицировал стереотаксический прибор), работал врачом скорой помощи.

С 1981 года начал работать на кафедре фармакологии №1 БГМИ вначале старшим лаборантом, затем инженером лаборатории новых лекарственных средств Института органической химии УНЦ РАН, базировавшейся на кафедре. В 1984 году он становится ассистентом кафедры. Сергей Владимирович с удовольствием вел занятия, читал лекции увлеченно, с полной самоотдачей и артистизмом, о чем с благодарностью вспоминают бывшие ученики медицинских классов 35-й школы, студенты, врачи (некоторое время он был по совместительству профессором кафедры глазной и пластической хирургии ИПО). Слушателей поражали его глубокие разносторонние знания, широкий научный кругозор, острый аналитический ум. Преподавательской деятельности он посвятил более 15 лет.

Сергей Владимирович стремился к постоянному профессиональному самосовершенствованию, был удивительно работоспособным человеком. Увлечшись иммунологией, в 1986 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Иммуномодулирующая терапия адьювантной болезни», а спустя 10 лет – докторскую диссертацию «Взаимодействие иммунной и монооксигеназной систем. Теоретические и прикладные аспекты». В 2000-м году получил звание профессора по специальности иммунология и аллергология. Иммунофармакологией и иммунологией он занимался до конца жизни.

В 1992 году С.В. Сибиряк становится заведующим лабораторией клинической и экспериментальной иммунологии Всероссийского центра глазной и пластической хирургии МЗ РФ, ставшей впоследствии одним из ведущих научных подразделений иммунологии РБ. Первоначально лаборатория занимала небольшую комнату в медуниверситете. С 1994 по 1998 гг. размещалась в арендованном помещении городского противотуберкулезного диспансера; с 1999 года располагается в новом корпусе Всероссийского центра глазной и пластической хирургии. Сергей Владимирович активно осваивал традиционные и новые методики, подбирал коллектив сотрудников, терпеливо обучая каждого из них, внушая, что надо не просто выполнять работу, а думать и отвечать за полученный результат.

С.В. Сибиряк был признанным специалистом в области иммунологии и иммунофармакологии, иммунорегуляции и адаптации иммунной системы к воздействию факторов окружающей среды. Определил роль «химического микроокружения» и цитохром P450-зависимой мо-

нооксигеназной системы в регуляции клеточного иммунитета, апоптоза, «неиммунных» функций иммунной системы, участвовал в разработке методов оценки иммунного статуса. Им сформулирован новый концептуально-методический подход в исследовании нарушений апоптотической регуляции функций иммунной системы. При его участии были получены химические соединения, проявляющие иммуностимулирующую, антиагрегантную и противогрибковую активность, повышающие устойчивость сердечной мышцы к ишемии и др. Наибольший интерес среди иммунологов и фармакологов вызывали его работы в области цитокиновой регуляции монооксигеназной системы и апоптоза, о чем косвенно свидетельствует высокий (16-24) индекс их цитирования.

С.В. Сибиряк внес большой вклад в применение иммунологических методов в офтальмологии – определение тканеспецифических антител к антигенам глаза, исследование клеточных реакций на эти антигены.

В городском противотуберкулезном диспансере он внедрил ряд методов иммунологического исследования, крайне необходимых для больных туберкулезом, которые позволяют прогнозировать течение заболевания и назначать адекватную иммунокорректирующую терапию, добиваясь повышения эффективности лечения. При участии Сергея Владимировича была проведена большая работа по изучению эффективности лечения пациентов с распространенными прогрессирующими формами туберкулеза с применением препарата β -лейкина.

Разработанный им алгоритм определения общего иммунного статуса пациента является основой для диагностики, лечения и иммунокоррекции разнообразных патологических процессов – инфекционных, аутоиммунных, аллергических. Пациенты глазного центра и противотуберкулезного диспансера, которых он консультировал и лечил, до сих пор с благодарностью вспоминают его.

С 2006 года Сергей Владимирович – главный научный сотрудник Института биохимии и генетики БНЦ РАН, одновременно – ведущий научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (г. Екатеринбург).

С.В. Сибиряк автор и соавтор более 250 научных работ, 7 изобретений и 6 монографий. Среди них «Иммуномодуляторы» (Уфа, 1999), «Цитохром P450 и иммунная система» (Уфа, 2003), «Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений» (Екатеринбург, 2006). Под его руководством защищены 3 докторские и 21 кандидатская диссертация. Подготовлены к защите еще три диссертации. Материалы исследований С.В. Сибиряка были столь интересны, что вплоть до 2013 года включительно в свет продолжали выходить его работы.

С.В. Сибиряк был членом правления Российского научного общества иммунологов и общества иммунологов РБ, членом Башкирского НМО фармакологов, членом Международной ассамблеи иммунологических обществ, членом редколлегии журнала «Российский иммунологический журнал», членом диссертационного совета. Он принимал активное участие в подготовке и проведении форумов, съездов, конференций иммунологов России и Урала. За вклад в развитие науки Урала С.В. Сибиряк отмечен грамотой Президиума Уральского отделения РАН.

У Сергея Владимировича врачевная семья: жена, врач-невролог, обе дочери окончили БГМУ. Невзирая на жизнестойкость и оптимизм, отличное чувство юмора и цветущий вид он, к сожалению, не отличался крепким здоровьем. Первый инфаркт перенес еще в 30 лет. Его не стало 27 июля 2009 года. Сергей Владимирович навсегда останется в нашей памяти.

Друзья и коллеги

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

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

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

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

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

Требования к оформлению документов

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

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, 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: 25.12.2015

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 11,86. Тираж 500 экз. Заказ № 13.

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России