ФГБОУ ВО «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

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

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал Том 12. № 6 (72) Ноябрь-Декабрь 2017 г.

Редакционная коллегия

Гл. редактор - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов Заместители главного редактора: проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;

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

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

Редакционный совет

Акад. РАН, проф. Р.С.Акчурин (Москва); чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); акад. РАН, проф. Н.Х.Амиров (Казань); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); акад. РАН, проф. Ю.И.Бородин (Новосибирск); проф. Р.Г.Валинуров (Уфа); проф. В.В.Викторов (Уфа); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа), акад. РАН, проф. М.И.Давыдов (Москва); проф. В.Зельман (США), проф. М.Клейн (США), чл.-кор. РАН, проф. В.Л.Коваленко (Челябинск); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); чл.-кор. НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко (Украина), акад. РАН, проф. В.В.Новицкий (Томск); проф. Л.М.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: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Телефон (347) 272-73-50 E-mail: mvb bsmu@mail.ru

http://mvb-bsmu.ru/

Дата выхода: 27.12.2017

Условных печатных листов – 16,74

Заказ № 59 Тираж 500 экз.

Цена 583,33 руб.

Формат $60 \times 84^{-1}/_{8}$

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

Корректор -

Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко доц. Р.Р. Файзуллина к.м.н. И.М. Насибуллин доц. В.Д. Захарченко

Н.А. Брагина

к.ф.н. О.А. Майорова

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017 Подписной индекс в каталоге «Почта России» 80133

ISSN 1999-6209

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION «BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY» OF THE MINISTRY OF HEAILTH 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 SURVEILANCE IN THE SPHERE OF CONSUMER RIGHTS PROTECTION
AND HUMAN WELFARE

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL Scientific Publication

Volume 12, Number 6 (72), November-December, 2017

Editorial Board:

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

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

 $\textbf{Editorial Director} - Assoc. \ Prof. \ D. Yu. Rybalko$

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

Editorial Committee:

Prof. R.S.Akchurin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.G.Alyaev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Ch. Amirov, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.I.Borodin, academician of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. L.T.Gilmutdinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.Zelman (USA); Prof. M. Klain (USA); Prof. V.L.Kovalenko, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. 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.Chereshnev, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences

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: Scientific Editor Assoc. Prof. R.R. Fayzullina

3 Lenin str., Ufa 450008 Technical Editor I.M. Nasibullin, Candidate of Medical Sciences

Republic of Bashkortostan Art Editor Assoc. Prof. V.D. Zakharchenko

Russian Federation Russian editing N.A. Bragina

Tel.: (347) 272-73-50 English editing O.A. Mayorova, Candidate of Philological Sciences

E-mail: mvb_bsmu@mail.ru http://mvb-bsmu.ru/

ISSN 1999-6209

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

И.Ф. Тимербулатов, Е.М. Евтушенко, В.Л. Юлдашев, М.Ф. Тимербулатова, Р.Р. Ахмадеев ПОКАЗАТЕЛИ СМЕРТНОСТИ ОТ ВНЕШНИХ ПРИЧИН КАК ИНДИКАТОР СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТО-СТАН I.F. Timerbulatov, E.M. Evtushenko
V.L. Yuldashev, M.F. Timerbulatova, R.R. Akhmadeev
INDICATORS OF MORTALITY FROM EXTERNAL
CAUSES AS INDICATOR OF SOCIAL-PSYCHOLOGICAL
HEALTH OF THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF
BASHKORTOSTAN

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ж.И. Бородина, Т.М. Каменщикова, О.В. Малинин, К.М. Манахов ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВЕЩЕСТВ НИЗКОЙ И СРЕДНЕЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАД-КЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

В.М. Тимербулатов, В.М. Сибаев, III.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов, Д.А. Валишин ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

3.М. Исламгалеева, Л.Н. Мингазетдинова, А.В. Кабилова, А.Б. Бакиров ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ SELP И VEGF У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

И.Е. Николаева, О.Ю. Годоражи, Э.Г. Нуртдинова, К.А. Баширина, А.И. Тугузбаева, Р.Р. Мурсалимова, Л.Р. Сабитова КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЖТОМИИ МЕТОДОМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ С ОЦЕНКОЙ ДИНАМИКИ СКОРОСТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВОТОКА КАРОТИДНОГО И ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОГО БАССЕЙНОВ

В.В. Плечев, Р.Ю. Рисберг, И.В. Бузаев, М.Р. Бадыков, Б.А. Олейник, М.Р. Нигматуллин ПРЕДИКТОРЫ И ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ИНТРА-ОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Т.Б. Хайретдинова, А.Р. Хабибуллина РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНУЮ КОРРЕКЦИЮ СЕПТАЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

А.Р. Гильфанов

КОМПЛЀКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИ-ВА КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Р.Д. Сагдиев ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН

В.Е. Саперовская, А.А. Халиков ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СМЕРТИ ОТ ГИПОТЕРМИИ И ОТ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ ЭТИЛО-ВЫМ СПИРТОМ ПО ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ

А.А. Халиков, В.Е. Саперовская, Р.Х. Сагидуллин ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СМЕРТИ ОТ ГИПОТЕРМИИ И ОТ ВНЕЗАПНО ПРОЯВИВШИХСЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА ПО МИКРОМОРФОЛОГИ-ЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ Zh.I. Borodina, T.M. Kamenschikova, O.V. Malinin, K.M. Manakhov THE MEANING OF CONTENT OF THE LOW AND MEDIUM MOLECULAR WEIGHT SUBSTANCES IN PATHOGENESIS OF INTOXICATION IN CASE HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

V.M. Timerbulatov V.M. Sibaev, Sh.V. Timerbulatov, M.V. Timerbulatov, D.A. Valishin PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS IN HIV-INFECTED PATIENTS

Z.M. Islamgaleeva, L.N. Mingazetdinova, A.V. Kabilova, A.B. Bakirov INTERDEPENDENCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNC-TION WITH POLYMORPHISM OF SELP AND VEGF GENES IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

I.E. Nikolaeva, O.Yu. Godorazhi, E.G. Nurtdinova, K.A. Bashirina, A.I. Tuguzbaeva, R.R. Mursalimova, L.R. Sabitova MONITORING THE EFFECTIVENESS OF CAROTID ENDARTERECTOMY BY MEANS OF ULTRASOUND

AND ARTERIAL HYPERTENSION

NAMICS OF HIGH-SPEED INDICATORS OF CAROTID
AND VERTEBROBASILAR BASINS BLOOD FLOW

V.V. Plechev, R.Yu. Risberg, I.V. Buzaev,
M.R. Badykov, B.A. Oleynik, M.R. Nigmatullin
PREDICTORS AND FORECAST OF DEVELOPMENT
OF INTRAOPERATIVE COMPLICATIONS
IN PERCUTANEOUS CORONARY STENTING
IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

DUPLEX SCAN WITH THE ASSESSMENT OF THE DY-

T.B. Khairetdinova, A.R. Khabibullina
REHABILITATION POTENTIAL OF CHILDREN

AFTER RADICAL CORRECTION OF SEPTAL
35 CONGENITAL HEART DISEASE

A.R. Gilfanov

COMPREHENSIVE TREATMENT AND PREVENTION OF RECURRENT BLEEDING IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER OF STOMACH AND DUODENUM USING PHOTODYNAMIC THERAPY

R.D. Sagdiev

THE USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY

IN THE TREATMENT OF PURULENT WOUNDS

V.E. Saperovskaya, A.A. Khalikov DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF DEATH FROM HY-POTHERMIA AND FROM ACUTE POISONING BY ETHYL ALCOHOL BASED ON HYSTOLOGIC SIGNS

A.A. Kalikov, V.E. Saperovskaya, R.Kh. Sagidullin DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DEATH FROM HYPOTHERMIA AND SUDDENLY APPEARED HEART DISEASE BY MICROMORPHOLOGICAL SIGNS

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

50

Г.Г. Давлятова, Л.А. Валеева, М.А. Уразбаев, Р.М. Киреева, А.А. Бахтигареева, К.В. Насырова ТИЕТАНИЛКСАНТИНЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ КЛАСС СОЕДИНЕНИЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ G.G. Davlyatova, L.A. Valeeva, M.A. Urazbaev, R.M. Kireeva, A.A. Bakhtigareeva, K.V. Nasyrova THIETANYLXANTHINES – A PROMISING CLASS OF COMPOUNDS OF PSYCHOPHARMACOLOGICAL ACTION Г.Г. Давлятова, Л.А. Валеева, Ф.А. Халиуллин, И.Л. Никитина, Э.А. Калырова, А.А. Бахтигареева ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНЫХ СВОЙСТВ 3-МЕТИЛ-7-(1,1-ДИОКСОТИЕТАНИЛ-3)-8-ЦИКЛОГЕКСИЛАМИНО-1-ЭТИЛКСАНТИНА ПРИ ИХ ХРОНИЧЕСКОМ ВВЕДЕНИИ

Ю.В. Шабалина, А.В. Самородов, Ф.А. Халиуллин, А.Л. Ураков, Ф.Х. Камилов СИНТЕЗ И ВЛИЯНИЕ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА СОЛЕЙ 2-[3-МЕТИЛ-7-(1-ОКСОТИЕТАНИЛ-3)-1-ЭТИЛКСАНТИНИЛ-8-ТИО]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

П.В. Крутов, А.Н. Цицилин, Е.В. Чупарина, А.М. Мартынов, К.А. Пупыкина, Р.Р. Файзуллина5 ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ПЛОДОВ ПАСТЕРНАКА ПОСЕВНОГО (PASTINACA SATIVA L.)

А.Г. Губайдуллин, М.М. Туйгунов, М.Ю. Градусова, А.Ю. Лазарева, Р.Ф. Хуснаризанова, Ю.З. Габидуллин, Н.Н. Гибазов ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ МОНОКУЛЬТУР PORPHYROMONAS GINGIVALIS И AGGREGATIBACTER ACTINOMYCETEMCOMITANS, ВЫДЕЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ ПАРОДОНТИТОМ, И ИХ СОКУЛЬТИВИРУЕМЫХ ШТАММОВ

Р.Р. Иштуков ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕ-НИЯ КОЛЛАГЕНА И БИОЛОГИЧЕСКОГО КЛЕЯ ПРИ ДУОДЕНАЛЬНЫХ СВИЩАХ

Г.М. Тугузбаева, Ю Эр, В.Н. Павлов, Юмэй Нью, Юнлонг Бай ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЭФФЕКТОВ БЕРБЕРИНА НА КЛЕТКАХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ ЯЗЫКА

G.G. Davlyatova, L.A. Valeeva, F.A. Khaliullin, I.L. Nikitina, E.A. Kadyrova, A.A. Bakhtigareeva STUDY OF THE ANTIDEPRESSANT PROPERTIES OF 3-METHYL-7- (1,1-DIOXOTHIETHANYL-3) -8-CYCLOHEXYLAMINE-1-ETHYLXANTHINE

61 AT CHRONIC INTRODUCTION

Yu.V. Shabalina, A.V. Samorodov, F.A. Khaliullin, A.L. Urakov, F.Kh. Kamilov SYNTHESIS AND IMPACT OF THE SALTS OF 2-[3-METHYL-7-(1-OXOTHIETANYL-3)-1-ETHYLXANTHINYL-8-THIOJACETIC ACID ON HEMOSTASIS SYSTEM

A.M. Martynov, K.A. Pupykina, R.R. Fayzullina
THE STUDY OF THE ELEMENTAL COMPOSITION
OF THE FRUITS OF PASTINACA SATIVA L

A.G. Gubaidullin, M.M. Tuigunov, M.Yu. Gradusova, A.Yu. Lazareva, R.F. Khusnarizanova, Yu.Z. Gabidullin, N.N. Gibazov PATHOGENIC FACTORS OF MONOCULTURES PORPHYROMONAS GINGIVALIS AND AGGREGATIBACTER ACTINOMYCETEMCOMITANS, ISOLATED FROM PATIENTS WITH PARODONTITIS AND THEIR CO-CULTIVATED STRAINS

R.R. Ishtukov

EXPERIMENTAL STUDY OF THE USE OF COLLAGEN AND BIOLOGICAL GLUE ON THE DUODENAL FISTULA

G.M. Tuguzbaeva, Yu Er, V.N. Pavlov, Yumei Niu, Yunlong Bai BERBERINE-INDUCED ANTICANCER EFFECTS IN SQUA-MOUS CELL CARCINOMA OF ORAL TONGUE CELLS

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

76

Ш.Х. Ганцев, О.Н. Липатов, К.Ш. Ганцев, Д.С. Турсуметов, Ш.Р. Кзыргалин, И.М. Мазитов, Р.Н. Мустафин АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИССЕКЦИОННОГО ДЕЙ-СТВИЯ УЛЬТРАЗВУКА

В.Н. Павлов, А.А. Измайлов, Р.А. Казихинуров, А.Р. Фарганов, Р.И. Сафиуллин КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УРЕТРОПЛАСТИКИ ПАЦИЕН-ТУ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ СТВОЛОВОЙ ГИПОСПАДИИ

К.М. Манахов, М.В. Дударев, Д.С. Сарксян, Д.А. Валишин СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА А, ОСЛОЖНЕННОГО ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

Ж.И. Терюшкова, В.С. Васильев, А.В. Важенин, Е.Л. Казачков, С.А. Васильев, Г.П. Димов, И.Л. Батурина ЛЕЧЕНИЕ ПОСТЛУЧЕВОГО КОЛОВАГИНАЛЬНОГО СВИЩА МЕТОДОМ МИКРОИНЪЕКЦИОННОЙ АУТО-ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Н.М. Галимов, И.И. Хидиятов, Г.Т. Гумерова, Г.Р. Бадыкова ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ГЕМОСТАЗ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ КРОВОТЕЧЕНИИ ИЗ ЕДИНИЧНЫХ ДИВЕРТИКУЛОВ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ НА ФОНЕ ПРИЁМА АНТИКОАГУЛЯНТОВ: СООБШЕНИЕ О ЛВУХ СЛУЧАЯХ

Джан Янян, Джан Хонг СЛУЧАЙ ВЫЯВЛЕНИЯ ВИЧ-НИФЕКЦИИ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Джоу Судзюн, Джан Хонг ТЕЛЯЗИОЗ У ЧЕЛОВЕКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Л.В. Иванцова, О.Л. Блинова, А.А. Гилева, В.Д. Белоногова ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРСИКА ОБЫКНОВЕННОГО ЛИСТЬЕВ

А.Г. Резниченко, О.Ю. Долгих, А.В. Амосов, Ю.Л. Демидко ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАХОВОЙ ГРЫЖИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

3.А. Муртазина, А.Г. Яшук, А.В. Масленников, П.А. Берг, Э.А. Берг ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА Sh.Kh. Gantsev, O.N. Lipatov, K.Sh. Gantsev,
D.S. Tursumetov, Sh. R. Kzyrgalin, I.M. Mazitov, R.N. Mustafin
ANALYSIS OF THE INVESTIGATION OF ULTRASOUND
DISSECTION ACTION

V.N. Paylov, A.A. Izmailov, R.A. Kazikhinurov, A.R. Farganov, R.I. Safiullin CASE REPORT OF URETHROPLASTY TO THE PATIENT AFTER SURGICAL TREATMENT OF HYPOSPADIAS

K.M. Manakhov, M.V. Dudarev, D.S. Sarksyan, D.A. Valishin A CASE OF SEVERE HEPATITIS A COMPLICATED BY 93 ACUTE KIDNEY INJURY

Zh.I. Teryushkova, V.S. Vasilyev, A.V. Vazhenin, E.L. Kazachkov, S.A. Vasilyev, G.P. Dimov, I.L. Baturina TREATMENT OF RADIATION-INDUCED COLOVAGINAL FISTULA

96 WITH AUTOLOGOUS FAT GRAFTING

N.M. Galimov, I.I. Khidiyatov, G.T. Gumerova, G.R. Badykova ENDOSCOPIC HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH RE-CURRENT BLEEDING FROM OCCASIONAL DIVERTI-CULA OF THE SIGMOID COLON ASSOCIATED WITH ANTICOAGULANTS: REPORT OF TWO CASES

Zhang Yanvan, Zhang Hong

A HIV INFECTED PATIENT WHICH WAS FIRST 04 DIAGNOSED IN OPHTHALMOLOGY

Zhou Sujun, Zhang Hong

107 A CASE OF HUMAN OCULAR THELAZIASIS

L.V. Ivantsova, O.L. Blinova, A.A. Gileva, V.D. Belonogova PHARMACOGNOSY QUALITY RESEARCH OF PEACH LEAVES

A.G. Reznichenko, O.U. Dolgikh, A.V. Amosov, Yu.L. Demidko SURGICAL TREATMENT OF INGUINAL HERNIA 112 OF URINARY BLADDER

Z.A. Murtazina, A.G. Yashchuk,
A.V. Maslennikov, P.A. Berg, E.A. Berg
OPTIMIZATION OF PREVENTIVE MEASURES
FOR BACTERIAL VAGINOSIS

108

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И.Ф. Гареев, Ш.М. Сафин, Джао Шигуанг, Янг Гуанг ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ МИКРОРНК КАК НОВЫЕ ПОТЕН-ЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИ-КИ И ПРОГНОЗА СПОНТАННОГО ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ У ЛЮЛЕЙ

Э.Т. Идиятуллина, В.Н. Павлов СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ЭНДОСТАТИНА И МЕХАНИЗМАХ ЕГО ДЕЙСТВИЯ

И.В. Сахаутдинова, Е.С. Капора ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭКСПРЕССИИ ДЛИН-НЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК КАК ФАКТОР ПРОГНОЗИ-РОВАНИЯ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

М.Н. Астрелин СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ СКЛЕРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ БЛИЗОРУКОСТИ I.F. Gareev, Sh.M. Safin, Zhao Shiguang, Yang Guang CIRCULATING MICRORNAS AS NEW POTENTIAL BIOMARKERS FOR EARLY DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMOR-

120 RHAGE IN HUMANS

E.T. Idiiatullina, V.N. Pavlov

MODERN CONCEPTS ABOUT BIOLOGICAL ROLE

126 AND MECHANISMS OF ACTION OF ENDOSTATIN

I.V. Sakhautdinova, E.S. Kapora
GENETIC PREDICTORS OF EXPRESSION OF LONG
NON-CODING RNAS, AS PROGNOSTIC FACTOR
FOR COURSE AND DEVELOPMENT OF CERVICAL CANCER

M.N. Astrelin

MODERN VIEW ON THE ROLE OF THE SCLERA
133 IN PATHOGENESIS OF MYOPIA

ЮБИЛЕИ

РУСЛАН САГИТОВИЧ НАСИБУЛЛИН (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) 138 ЕВГЕНИЙ КОНСТАНТИНОВИЧ АЛЕХИН

(К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) 140

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА» 142

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616.89-008.441.44:314.14(470.4/.5) © Коллектив авторов, 2017

И.Ф. Тимербулатов^{1,2}, Е.М. Евтушенко^{1,2}, В.Л. Юлдашев², М.Ф. Тимербулатова^{1,2}, Р.Р. Ахмадеев¹

ПОКАЗАТЕЛИ СМЕРТНОСТИ ОТ ВНЕШНИХ ПРИЧИН КАК ИНДИКАТОР СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

¹ГАУЗ «Республиканский клинический психотерапевтический центр» МЗ РБ, г. Уфа ²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

В статье рассмотрены данные о смертности от внешних причин по Республике Башкортостан сравнительно с соответствующими показателями по Приволжскому федеральному округу (ПФО) и Российской Федерации (РФ) в качестве индикатора социально-психологического благополучия населения. Проведенный анализ методом описательной статистики показателей смертности от внешних причин в Республике Башкортостан сравнительно с аналогичными показателями по Российской Федерации и Приволжскому федеральному округу за 2013-2017 годы показал снижение смертности от внешних причин как по РФ в целом, так и по ПФО и РБ в частности.

Проведенная количественная оценка смертности от самоубийств позволила охарактеризовать сложившуюся ситуацию как стабильную, что свидетельствует о необходимости развивать начатую систему профилактических мер в рамках государственной программы «Обеспечение общественной безопасности в Республике Башкортостан».

Ключевые слова: смертность от внешних причин, смертность от суицидов, Республика Башкортостан, социальнопсихологическое здоровье.

I.F. Timerbulatov, E.M. Evtushenko

V.L. Yuldashev, M.F. Timerbulatova, R.R. Akhmadeev

INDICATORS OF MORTALITY FROM EXTERNAL CAUSES AS INDICATOR OF SOCIAL-PSYCHOLOGICAL HEALTH OF THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

This paper views the data on mortality from external causes in the Republic of Bashkortostan compared with the corresponding indicators for the Volga Federal District (PFD) and the Russian Federation (RF) as an indicator of the socio-psychological well-being of the population. The analysis was carried out by the method of descriptive statistics of mortality rates from external causes in the Republic of Bashkortostan compared with similar indicators for the Russian Federation and the Volga Federal District for the period of 2013-2017. It showed a decrease in mortality from external causes, both for the Russian Federation as a whole, and for the Volga Federal District and the Republic of Bashkortostan in particular.

The conducted quantitative assessment of suicide mortality has made it possible to characterize the current situation as stable, which indicates the necessity to develop the system of preventive measures under national program "Maintenance of public security in the Republic of Bashkortostan".

Key words: mortality from external causes, suicide mortality, Republic of Bashkortostan, social and psychological health.

Одним из наиболее чувствительных индикаторов социально-психологического состояния общества являются демографические показатели. Непрерывная комплексная оценка естественного движения населения во многом направлена на сбережение «человеческого капитала», что послужило поводом изучения статистики смертности от внешних причин [1,4].

В системе здравоохранения Республики Башкортостан специальные исследования такого рода практически отсутствуют.

Цель нашего исследования — изучение динамики показателей смертности от внешних причин в Республике Башкортостан в сравнении с аналогичными показателями по Российской Федерации и Приволжскому федеральному округу за 2013-2017 годы.

Материал и методы. В ходе исследования был проведен анализ данных Федеральной

службы государственной статистики за 2013-2017 гг. по разделам «Население – демография», данных ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр Министерства здравоохранения Республики Башкортостан» (МИАЦ МЗ РБ), конъюнктурных статистических отчетов медицинских организаций, поступающих в ГАУЗ «Республиканский клинический психотерапевтический центр» Минздрава РБ (ГАУЗ РКПЦ МЗ РБ).

При анализе использовались методы описательной статистики. Статистическую обработку показателей осуществляли с помощью программы Statistica 6,0.

Результаты и обсуждение

В соответствии с МКБ-10 к группе внешних причин относятся причины, вызванные не болезнями, а различными внешними воздействиями. Они могут быть умышленными (убий-

ства и самоубийства) или неумышленными (несчастные случаи, утопления, отравления, падения). Выделяются также повреждения с неопределенными намерениями.

Официальная статистика структуры внешних смертей формируется из следующих позиций: травмы и отравления, случайные отравления алкоголем, самоубийства, убий-

ства, все виды транспортных несчастных случаев, в т.ч. дорожно-транспортные (ДТП), падения, случайные утопления, случайные отравления без алкоголя, повреждения с неопределенными намерениями [2].

В Российской Федерации доля внешних причин в общей структуре смертности составляет порядка 9% [3].

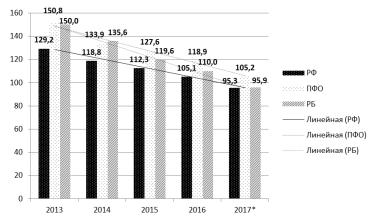


Рис. 1. Показатели смертности от внешних причин в Российской Федерации, Приволжском федеральном округе и Республике Башкортостан в 2013-2017 гг. (на 100 тыс. населения). *Предварительные данные

Как следует из рис.1, показатели смертности от внешних причин как в целом по Российской Федерации (РФ), так и в Приволжском федеральном округе (ПФО) и Республике Башкортостан (РБ) за последние пять лет имеют тенденцию к снижению.

Показатели смертности от внешних причин по РБ на протяжении исследуемого периода выше, чем в целом по РФ, однако темп снижения смертности по РБ более выражен, чем по РФ и $\Pi\Phi O$.

За пять лет смертность от внешних причин по РФ снизилась в 1,4 раза (с 129,2 до 95,3 на 100 тыс. населения), по ПФО — в1,4 раза (с 150,8 до 105,2 на 100 тыс. населения), в РБ — в 1,6 раза (с 150,0 до 95,9 на 100 тыс. населения).

В структуре смертности от внешних причин в РФ наибольшая доля приходится на

ДТП и самоубийства (рис. 2). За пять лет определено снижение показателей смертности в результате ДТП (в 1,5 раза), в результате убийств (в 1,7 раза).

Показатель смертности от самоубийств снизился в 1,4 раза. Однако доля самоубийств в общей структуре смертности растет, в 2015 году она составила 30,3%, в 2016 году – 30,4%, в 2017 году – 35,8% (рис. 3).

В результате анализа региональных особенностей статистики субъектов ПФО выявлены наибольшие уровни показателей смертности от внешних причин в Чувашской Республике (167,6), Республике Марий Эл (164,8), Пермском крае (146,3). Республика Башкортостан относится к регионам с одним из наименьших уровней данного показателя (рис. 4).

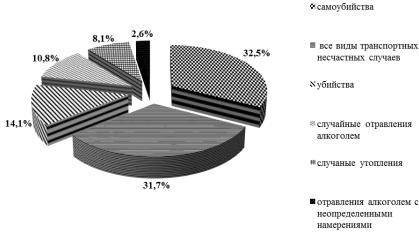


Рис. 2. Структура смертности от внешних причин в Российской Федерации в 2017* году, %. *Предварительные данные

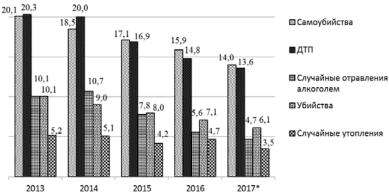


Рис. 3. Структура смертности от внешних причин в Российской Федерации в 2013-2017* гг. (на 100 тыс. населения). *Предварительные данные

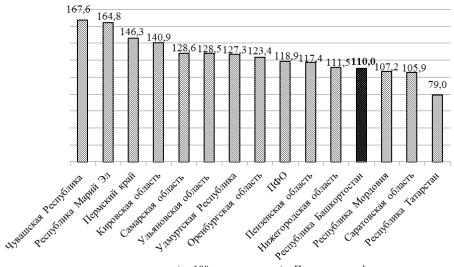


Рис. 4. Показатели смертности от внешних причин (на 100 тыс. населения) в Приволжском федеральном округе в 2016 году

За пять лет смертность от суицидов в Республике Башкортостан снизилась в 1,8 раза (с 38,5 до 22,0 на 100 тыс. населения), в результате ДТП – в 1,8 раза (с 24,0 до 13,6 на 100 тыс. населения), в результате случайных отравлений алкоголем – в 5 раз (с 6,1 до 1,2 на 100 тыс. населения) (в 2015 г. выделена категория «отравления алкоголем с неопределенными намерениями»), в результате убийств – в 2,3 раза (с 11,5 до 5,0 на 100 тыс. населения), в результате случайных утоплений – в 2,4 раза (с 7,1 до 3,0 на 100 тыс. населения) (рис. 5).

Решение проблемы сбережения «человеческого капитала» — это не только этические вопросы. При любой преждевременной смерти снижаются трудовые резервы, обесцениваются инвестиции в человека.

Одним из основных индикаторов медико-социальных проблем общества являются самоубийства. Необходимость своевременного влияния на социальные потребности населения является основанием для мониторинга смертности от внешних причин, в т.ч. от самоубийств.

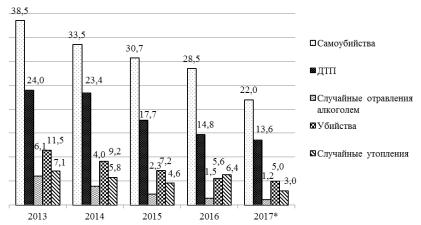


Рис. 5. Динамика структуры смертности от внешних причин в Республике Башкортостан за 2013-2017 годы (на 100 тыс. населения)

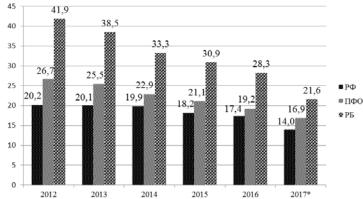


Рис. 6. Динамика показателей смертности от самоубийств по Республике Башкортостан в сравнении с показателем по Российской Федерации и Приволжского федерального округа (на 100 тыс. населения). * Предварительные данные

Для Республики Башкортостан проблема смертности от самоубийств является одной из острых демографических проблем.

Суицидальная ситуация в современной России характеризуется неравномерным распределением частоты суицидов в отдельных регионах страны [5]. На рис. 6 представлена динамика показателей смертности населения от самоубийств за 2013-2017 годы. За все исследуемые годы показатель уровня смертности от суицидов в РБ выше аналогичного показателя как по ПФО, так и в целом по РФ.

Необходимость комплексного подхода к решению проблемы снижения смертности от суицидов послужила основой для организации в 2011 году Республиканского клинического психотерапевтического центра Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (ГАУЗ РКПЦ МЗ РБ).

Основными задачами центра являются оказание консультативной, консультативнодиагностической и лечебной специализированной помощи взрослым и детям с кризисными состояниями вследствие семейных, внутри— и межличностных конфликтов, пограничных нервно-психических расстройств.

Трудности с обеспечением специализированной помощи лицам, находящимся в кризисном состоянии, обусловили проведения организационных мер по формированию трехуровневой системы оказания психотерапевтической помощи.

В период с 2014 по 2016 годы в республике планомерно велась работа по открытию психотерапевтических подразделений. В результате сформировано восемь межмуниципальных центров с прикрепленной зоной обслуживания. В настоящее время в республике развернуто 405 круглосуточных психотерапевтических коек, 282 койки дневного пребывания, 21 амбулаторный психотерапевтический кабинет.

Выделение психотерапевтической службы вне структуры «большой психиатрии» способствовало росту обращаемости лиц с пограничными психическими расстройствами за медицинской помощью. Это способствовало стабилизации, а в дальнейшем и снижению показателей смертности от суицидов (рис. 6).

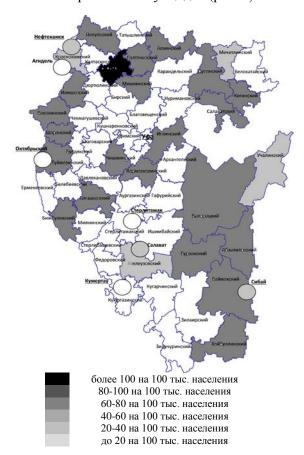


Рис. 7. Распределение районов Республики Башкортостан с наибольшими показателями смертности от сущилов в 2013 году

Разработанная система оказания специализированной помощи лицам, находящимся в кризисном состоянии, позволила реализовать План мероприятий по снижению смертности от самоубийств в Республике Башкортостан. План включает в себя проведение комплекса профилактических и организаци-

онных мер конкретно для каждого муниципального образования с наибольшими показателями смертности от суицидов (рис. 7).

Внедрение указанного Плана позволило зафиксировать на указанных территориях наибольший темп снижения смертности от суицидов (рис. 8).

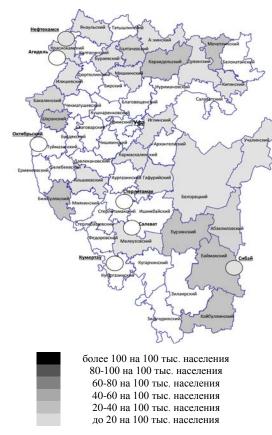


Рис. 8. Показатели смертности от суицидов по районам Республики Башкортостан после исполнения Плана профилактических мероприятий

Полученные положительные результаты на основе указанного Плана и во исполнение поручений Президента Республики Башкортостан позволили разработать целевую подпрограмму «Профилактика суицидов и иных форм аутоагрессивного поведения» государственной программы «Обеспечение общественной безопасности в Республике Башкортостан».

Выводы

В течение 2013-2017 гг. смертность от внешних причин по РФ снизилась в 1,4 раза, по ПФО – в 1,4 раза, в РБ – в 1,6 раза.

В Республике Башкортостан смертность от суицидов за исследуемый период снизилась в 1,8 раза, от ДТП – в 1,8 раза, в результате случайных отравлений алкоголем – в 5 раз, в 2,3 раза снизился показатель смертности от убийств, в результате случайных утоплений – в 2,4 раза.

С выделением психотерапевтической службы вне структуры «большой психиатрии» заметно возросла обращаемость населения с пограничными психическими расстройствами за медицинской помощью. Это способствовало стабилизации, а в дальнейшем и снижению показателей смертности от суицидов.

Созданная система оказания специализированной помощи лицам, находящимся в кризисном состоянии, позволила внедрить в работу План мероприятий по снижению смертности от самоубийств в Республике Башкортостан, включающий профилактические и организационные меры в муниципальных образованиях с наибольшими показателями смертности от суицидов.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Ильгиз Фаритович — д.м.н., зав. кафедрой психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, главный врач ГАУЗ РКПЦ МЗ РБ. Адрес: 450080, г. Уфа, ул. Менделеева, 136/5. E-mail: ufa.rkpc@doctorrb.ru. Евтушенко Елена Михайловна — ассистент кафедры психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зам. главного врача по организационно-методической работе ГАУЗ РКПЦ МЗ РБ. Адрес: 450080, г. Уфа, ул. Менделеева, 136/5. E-mail: ufa.rkpc@doctorrb.ru.

Юлдашев Владимир Лабибович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ufa.rkpc@doctorrb.ru.

Тимербулатова Миляуша Фаниловна – ассистент кафедры психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зав. отделением ГАУЗ РКПЦ МЗ РБ. Адрес: 450080, г. Уфа, ул. Менделеева, 136/5. E-mail: ufa.rkpc@doctorrb.ru. Ахмадеев Рустэм Раисович – д.м.н., профессор, врач-психофизиолог ГАУЗ РКПЦ МЗ РБ. Адрес: 450080, г. Уфа, ул. Менделеева, 136/5. E-mail: AhmadeevR@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Лобов, Е.Б. Клинико-экономические исследования суицидального поведения / Е.Б. Лобов, А.Н. Паршина // Суицидология. 2016. № 1. С. 11-28.
- 2. Морев, М.В. Динамика суицидальной смертности населения России: региональный аспект / М.В. Морев, Ю.Е. Шматова, Е.Б. Лобов // Суицидология. 2014. № 1. С. 3-11.
- 3. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации [Электронный ресурс]. 2018. Режим доступа: http://www.gks.ru/.
- 4. Короленко, А.В. О демографических последствиях суицидальной смертности / А.В. Короленко, М.В. Морев // Суицидология. 2015. № 4. С. 48-60.
- 5. Положий, Б.С. Суициды в России и Европе / Б.С. Положий. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. 212 с.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.993-099-07 © Коллектив авторов, 2017

Ж.И. Бородина, Т.М. Каменщикова, О.В. Малинин, К.М. Манахов ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВЕЩЕСТВ НИЗКОЙ И СРЕДНЕЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск

Цель исследования – выяснить роль веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ) и других эндогенных токсинов в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС).

Обследовано 124 больных ГЛПС. Определялись уровни ВН и СММ в плазме, эритроцитах и моче по методу М.Я. Малаховой, значения осмолярности сыворотки крови и мочи криоскопическим методом.

Максимальный уровень ВН и СММ в плазме определялся в разгар заболевания: при легком течении $14,9\pm0,53$ у.е, среднетяжелом $29,3\pm3,50$ у.е., тяжелом $-46,6\pm4,70$ у.е.; в эритроцитах в период полиурии: при легком течении $21,2\pm0,70$ у.е., среднетяжелом $29,2\pm1,02$ у.е., тяжелом $35,6\pm1,71$ у.е.

Выявлена прямая корреляционная связь средней силы уровня ВН и СММ плазмы со значениями кишечных токсинов, гематологических индексов интоксикации, азотистых метаболитов. ВН и СММ крови обладают осмотической активностью, участвуют в развитии интоксикации при ГЛПС и определяют степень тяжести заболевания.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, эндогенная интоксикация, вещества низкой и средней молекулярной массы

Zh.I. Borodina, T.M. Kamenschikova, O.V. Malinin, K.M. Manakhov THE MEANING OF CONTENT OF THE LOW AND MEDIUM MOLECULAR WEIGHT SUBSTANCES IN PATHOGENESIS OF INTOXICATION IN CASE HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

The aim of the study was to clarify the role of low and medium molecular weight substances (L and MMWS) and other endogenous toxins in pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS).

The results are based on data from a prospective study of 124 patients with HFRS. We determined the levels of L and MMWS in plasma, erythrocytes and urine using M.Ya Malakhova method, values of osmolarity of blood serum and urine using cryoscopic method.

Highest level of L and MMWS in plasma was in the height of the disease for mild condition of 14.9 ± 0.53 c.u., moderate condition of 29.3 ± 3.50 c.u., severe condition 46.6 ± 4.70 c.u. and in erythrocytes during the period of polyuria at the mild condition of 21.2 ± 0.70 c.u., moderate condition of 29.2 ± 1.02 c.u., severe condition 35.6 ± 1.71 c.u.

The investigation revealed a direct correlation of medium strength level of L and MMWS plasma with values of intestinal toxins, hematological indices of intoxication, nitogen metabolites. L and MMWS in the blood possess osmotic activity, participate in the development of toxicity in HFRS and determine the severity of the disease.

Key words: HFRS, endogenous intoxication, low and medium molecular weight substances.

Удмуртская республика (УР) является активным природным очагом геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Заболеваемость в УР составляет 20-120 на 100 тыс. населения, превышая средние значения по Приволжскому федеральному округу в 3-5 раз, а по Российской Федерации в 10-15 раз [1]. Тяжесть течения заболевания преимущественно определяется развитием интоксикации и острой почечной недостаточности (ОПН) [2, 3]. Одним из универсальных маркеров эндогенной интоксикации (ЭИ) является уровень веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ). В состав ВН и СММ входят: мочевина, креатинин, органические кислоты, аминокислоты, жирные кислоты, продукты свободнорадикального окисления, промежуточные метаболиты (аммиак, альдегиды, кетоны), токсические метаболиты (спирты, карбоновые кислоты) и токсичные компоненты кишечного содержимого (фенол, скатол, индол и др.) [4, 5]. Эндотоксины (ЭТ) обладают биологической активностью и могут служить пусковым моментом в развитии патологических процессов.

Цель исследования – выяснить участие ВН и СММ плазмы, эритроцитов и мочи в патогенезе интоксикации при ГЛПС.

Материал и методы

Результаты работы основаны на данных проспективного исследования 124 больных ГЛПС, находившихся на стационарном лечении в Республиканской клинической инфекционной больнице г. Ижевска в 2004-2012 годы. Мужчины составили 83,1% (103 человека). Заболевание протекало у 23 (18,6%) больных в легкой, у 50 (40,3%) среднетяжелой и у 51 (41,1%) тяжелой форме. У всех диагноз

был подтвержден достоверным нарастанием титра специфических антител в реакции иммуноферментного анализа. Критерии включения в исследование: продолжительность заболевания не более 5 дней, отсутствие сопутствующей хронической патологии почек, возраст от 15 до 60 лет.

Помимо клинического наблюдения всем пациентам были определены гематологические индексы интоксикации: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), гематологический показатель интоксикации (ГПИ); интегральный индекс интоксикации (ИИ) по формуле М.Н. Тарелкиной; молекулы средней массы (МСМ) по методу Н. И. Габриелян. У 47 пациентов определены значения ВН и СММ по методу М.Я.Малаховой в плазме крови, эритроцитах и моче при длине волны от 238 до 300 нм. Вычислялся катаболический пул плазмы (Кп), представляющий собой часть ВН и СММ, определяемых при длине волны от 238 до 258 нм, и катаболический пул плазмы в процентах от общего (Кп%). Был вычислен ряд коэффициентов: К₁ – коэффициент распределения ВН и СММ между плазмой и эритроцитами; К₂ – коэффициент распределения ВН и СММ между мочой и кровью; К₃ - коэффициент интенсивности катаболических процессов, представляющий собой отношение ВН и СММ плазмы при длине волны 238-258 нм к ВН и СММ плазмы при длине волны 262-300 нм [5]. У 67 больных был исследован уровень токсинов кишечного происхождения в крови: индикана, аммиака, ксантопротеиновых единиц (КЕ), проведен тест на суммарное определение фенола, паракрезола, ароматических оксикислот [6]. У 124 больных определялись значения аппаратной осмолярности мочи (Uосм), а также дискриминанты осмолярности (\mathcal{A}_{ocm}). \mathcal{A}_{ocm} представляла собой разницу между значениями аппаратной и расчетной осмолярности плазмы крови. Аппаратную осмолярность мочи и плазмы определяли на аппарате "Милиосмометр-криоскоп термоэлектрический МТ-4", а расчетную осмолярность плазмы по формуле Дорварта-Мансбергера [5]. Контрольную группу составили 37 здоровых людей. Результаты обработаны с использованием параметрических методов статистической обработки данных, различия считались достоверными при р<0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты распределения ВН и СММ в плазме (пл), эритроцитах (эр) и моче (м) по методике М.Я. Малаховой представлены в табл. 1.

Уровень ВН и СММ в зависимости от степени тяжести и периода ГЛПС (M±m)

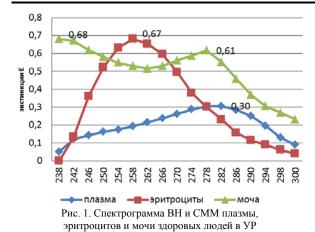
Таблица 1

posens sit in civili s desirent of evenent inneedin in neproductivitie (in-in)							
Показатель	I/			нь тяжести	í		
	Контроль n=37	легкая n= 9 сред		средн	яя n= 18	тяжелая n= 20	
	11-37	разгар	полиурия	разгар	полиурия	разгар	полиурия
ВН и СММпл, у.е.	13,6±0,26	14,9±0,53•	12,6±0,58	29,3±3,5*	21,8±2,0*	46,6±4,7**	21,8±3,4*
ВН и СММ _{эр} , у.е.)	21,7±0,24	22,4±0,69	21,2±0,70	28,2±2,0*	29,2±1,02*	34,6±1,3**	35,6±1,71**
ВН и СМ _м , у.е.	34,5±0,40	34,1±0,41	33,8±0,57	18,9±3,06*	12,7±3,02*	20,3±2,5*	13,1±2,32*
Кп, у.е.	3,38±0,08	3,78±0,16•	2,79±0,13•	11,5±2,3*	6,86±1,0*	18,9±2,6**	7,2±1,41*
Кп, %	24,8±0,41	25,4±1,14	22,3±1,07	34,5±2,5*	30,4±3,01*	38,6±1,53*	31,8±2,56*
K ₁ , %	0,62±0,009	0,66±0,02•	$0,59\pm0,01$	0,86±0,07*	0,67±0,09*	1,45±0,13**	0,42±0,03**
K ₂ ,%	0,97±0,01	0,91±0,02•	1,01±0,02	0,56±0,02*	0,26±0,05*	0,24±0,03**	0,19±0,03**
K ₃ , %	0,39±0,009	0,41±0,02	0,34±0,02•	0,55±0,04*	0,52±0,04*	0,73±0,05**	0,62±0,02**

[•] Достоверное отличие от контроля. * Достоверное отличие от легкого течения (p<0,05). ** Достоверное отличие от средней тяжести (p<0,05).

В разгар заболевания у больных ГЛПС увеличивалось содержание ВН и СММпл и ВН и СММэр в зависимости от степени тяжести заболевания. В период полиурии уровень ВН и СММпл снижался, но значений нормы не достигал. Уровень ВН и СММэр в период полиурии незначительно снижался при легком течении, но при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания продолжал увеличиваться. Уровень ВН и СММм снижался в разгар заболевания и был особенно низким в период полиурии. Катаболический пул ВН и СММпл был максимальным в разгар заболевания и зависел от тяжести заболевания, снижался в период полиурии, но не достигал значений контроля. В разгар заболевания был увеличен К₁. В периоде полиурии К₁ приближался к норме при легком и среднетяжелом течении, а при тяжелом течении оказался ниже контроля, что связано с высоким уровнем ВН и СММэр. К2 уменьшался в разгар заболевания, в период полиурии продолжал снижаться при среднетяжелом и тяжелом течении, изменения зависели от тяжести заболевания. К3 достигал наибольших значений в разгар заболевания, но и в период полиурии оставался повышенным при среднетяжелом и тяжелом течении.

Проведен анализ формы кривой экстинкций, выраженность и смещение пиков ВН и СММ у больных ГЛПС в плазме, эритроцитах, моче в сравнении со спектрограммой здоровых людей в УР.



У здоровых людей (рис. 1) кривая экстинкций мочи была двухволновой с пиками при длине волны 238 нм (Е 0,68 у.е.) и 278 нм (Е 0,61 у.е.). Кривая экстинкций плазмы имела один пик, приходящийся на длину волны 278 – 282 нм (Е 0,3 у.е.). Кривая экстинкций эритроцитов имела один пик при длине волны 258 нм (Е 0,67 у.е.).

При легком течении ГЛПС форма кривых не изменялась, отмечался рост пика ВН и СММпл (Е 0,34 у.е.) и ВН и СММэр (Е 0,69 у.е.) в разгар заболевания с возвращением к норме в период полиурии. Пики кривой экстинкций ВН и СММм снижались в разгар заболевания (Е 0,64 и 0,56 у.е.), а в периоде полиурии уменьшение высоты пиков продолжалось (Е 0,58 и 0,54 у.е.).

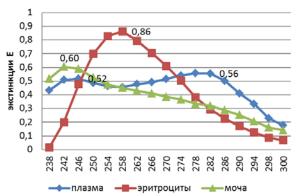


Рис. 2. Спектрограмма ВН и СММ плазмы, эритроцитов и мочи при среднетяжелом течении ГЛПС в период разгара заболевания

При среднетяжелом течении ГЛПС в разгар заболевания (рис. 2) кривая экстинкций ВН и СММм становилась одноволновой, утрачивался второй физиологический пик. Пик экстинкций становился ниже и приходился на длину волны 242 – 246 нм (Е 0,60 у.е.). Формировалась патологическая двухволновая кривая ВН и СММпл с пиками при длине волны 246 нм (Е 0,52 у.е.) и 282 нм (Е 0,56 у.е.). Наблюдался рост значений ВН и СММэр, пик экстинкций кривой приходился на длину волны 258 нм (Е 0,86 у.е.). В период полиурии кривая

экстинкций ВН и СММм была двухволновой и располагалась в области более низких значений, по высоте пики были на одном уровне, первый пик – при длине волны 238 нм (Е 0,28 у.е.), второй пик смещался на длину волны 270-274 нм (Е 0,28 у.е.). Кривая ВН и СММпл сохраняла двухволновый характер, но отмечалось уменьшение уровня пиков ВН и СММ по сравнению с разгаром, первый пик – при длине волны 242-246 нм (Е 0,41 у.е.), второй – при длине волны 278 нм (Е 0,50 у.е.). Достигал своего максимума уровень ВН и СММэр, пик кривой экстинкций был без смещения, при длине волны 258 нм (E 0,94 y.e.). В период реконвалесценции уровень ВН и СММм был на минимальных значениях (E 0.18 - 0.14 y.e.), двухволновость не выявлялась. Кривая ВН и СММпл по форме приближалась к таковой у здоровых, определялся пик при длине волны 282 нм (Е 0,4 у.е.). Уровень ВН и СММэр оставался значительно повышенным, пик приходился на длину волны 258 нм (Е 0,86 у.е.).

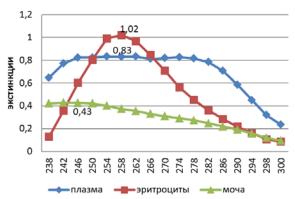


Рис. 3. Спектрограмма ВН и СММ плазмы, эритроцитов и мочи при тяжелом течении ГЛПС в период разгара болезни

При тяжелом течении ГЛПС (рис. 3) уровень ВН и СММм был значительно снижен в период разгара, исчезала двухволновость кривой, пик сглажен и приходился на длину волны 238 – 250 нм (Е 0,43 у.е.). Пик экстинкций ВН и СММпл был увеличен (Е 0,83 у.е.) более чем в 2,5 раза, а верхушка пика имела вид плато при длине волны 246 – 282 нм (форма трапеции). Пик ВН и СММэр был значительно увеличен (Е 1,02 у.е.), смещения не наблюдалось. В период полиурии уровень ВН и СММм снижен, кривая двухволновая, первый пик наблюдался при длине волны 238 нм (Е 0,54 у.е.), второй – 262-278 нм (Е 0,4 v.e). Отмечалось значительное снижение содержания ВН и СММпл по сравнению с разгаром (в 1,8 раза), кривая приобретала правильную форму с пиком при длине волны 278 нм (Е 0,46 у.е.). Продолжался рост уровня ВН и СММэр (Е 1,23 у.е.), значения превышали контроль в 1,8 раза. В период реконвалесценции уровень ВН и СММм продолжал снижаться, пики были не выражены (Е 0,31 у.е., и 0,20 у.е.). Значения ВН и СММпл продолжали уменьшаться, но значений нормы не достигали, кривая приобретала правильную форму с пиком при длине волны 282 нм (Е 0,42 у.е.).

Значения ВН и СММэр оставались значительно повышенными (Е 0,92 у.е.), кривая сохраняла правильную форму, без смещения пика.

Наряду с ВН и СММ исследован ряд других показателей ЭИ. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Значения лабораторных показателей интоксикации в зависимости от степени тяжести и периода ГЛПС (M±n	ых показателей интоксикации в зависимости от степени тяжести и периода I ЛПС (М±1	:m)
---	---	-----

Показатели Контроль Степень тяжести							
	Контроль	легкая	(n=23)	средняя	(n=50)	тяжела	я (n=51)
интоксикации	(n=37)	разгар	полиурия	разгар	полиурия	разгар	полиурия
Аммиак, мкмоль/л	38,7±0,43	37,16±1,08	-	44,5±1,59*	35,03±1,2	46,2±2,25*	39,3±1,26**
Индикан, мкмоль/л	$0,88\pm0,02$	1,85•±0,33	1,44±0,29	3,53±0,20*	1,61±0,19	5,15±0,31**	2,53±0,30**
KE, y.e.	0,087±0,002	0,166±0,019•	0,144±0,029•	0,282±0,013*	0,161±0,015	0,325±0,016**	0,167±0,014
ЛИИ	$0,68\pm0,06$	1,20±0,2•	$0,47\pm0,09$	3,05±0,70*	0,95±0,22*	7,2±1,0**	0,9±0,14*
ГПИ	0,63±0,06	1,42±0,21•	0,56±0,12	4,40±1,0*	1,52±0,44*	13,5±1,90**	1,76±0,30*
ИИ	3,81±0,4	12,3±2,1•	7,80±0,7•	27,8±3,5*	9,8±0,8*	52,7±5,2**	17,4±3,5**
МСМ, у.е.(254нм)	$0,24\pm0,004$	0,26±0,01•	$0,25\pm0,02$	0,42±0,01*	0,33±0,01*	0,62±0,03**	0,41±0,04**
МСМ, у.е.(280нм)	$0,32\pm0,005$	0,35±0,01	0,34±0,02	0,51±0,01*	0,41±0,02*	0,66±0,02**	0,44±0,03*
Досммосм/кг	2,63±0,54	8,5±2,3•	$4,4\pm2,0$	18,7±2,5*	14,2±2,3*	41,3±3,2**	15,3±2,6*
Uосм мосм/кг	907,04±26,4	734,2±32,2•	543,4±18,6•	501,2±61,3*	312,7±16,3*	307,5±9,7**	259,7±17,6**
Мочевина, ммоль/л	6,7±0,43	7,26±0,49	4,86±0,32	16,1±0,61*	7,44±0,47*	25,37±0,82**	13,69±0,99**
Креатинин ммоль/л	0,07±0,01	0,14±0,012•	0,077±0,016	0,31±0,016*	0,185±0,013*	0,51±0,025**	0,254±0,022**

[•] Достоверное отличие от контроля (p<0,05) * Достоверное отличие от легкого течения (p<0,05).

У больных ГЛПС содержание ВН и СММ снижалось в моче и увеличивалось в крови, что связано с нарушением почечного клиренса ВН и СММ. Уменьшение выведения ВН и СММ с мочой начиналось в разгар заболевания и было наиболее выражено в периоде полиурии и ресвидетельствуют конвалесценции, 0 чем уменьшение K_2 (p<0,001) и снижение ВН и СММм. Казалось бы, должна нарастать ЭИ в связи с нарушением экскреции ВН и СММ, но этого не происходит. В периоде полиурии самочувствие больных улучшается, а в периоде реконвалесценции клинические проявления интоксикации практически отсутствуют. Очевидно, ЭТ выводятся из организма, минуя почки, другими органами детоксикации. В период разгара ВН и СММ преимущественно накапливались в плазме крови, а в период полиурии достигали максимальных значений в эритроцитах. Увеличение ВН и СММ в плазме в разгар заболевания связано в большей степени с повышением их образования в организме и в меньшей степени с нарушением выведения с мочой. Установлено, что выведение с мочой снижалось преимущественно ВН и СММ, имеющих поглощение при длине волны 266-286 нм. В плазме накапливались вещества, поглощающие при 238-258 нм, что сопровождалось появлением дополнительной волны на кривой экстинкций ВН и СММпл, соответствующей катаболическому пулу. Уровень ВН и СММпл был увеличен преимущественно за счет катаболического пула и превышал значения нормы в 1,2 раза при легком, в 3,4 раза при среднетяжелом и в 5,6 раза при тяжелом течении. В период полиурии ВН и СММ снижались в плазме в связи с

уменьшением их образования, а также за счет связывания с эритроцитами. Пик ВН и СММэр приходился на период полиурии и превышал значения нормы в 1,4 раза при среднетяжелом и в 1,8 раза при тяжелом течении.

Выявлена прямая сильная корреляционная связь уровня ВН и СММпл с показателем MCM при длине волны 245 нм (r=0,82), 280 нм (r=0,76); средней силы со значениями аммиака (r=0.59), индикана (r=0.52), КЕ (r=0.60), ЛИИ (r=0.37), ИИ (r=0.52), мочевины (r=0.56), креатинина (r=0,57). Связь показателей ВН и СММпл с уровнем МСМ, кишечных токсинов и азотистых метаболитов, указывает на то, что эти ЭТ входят в состав ВН и СММпл и участвуют в развитии ЭИ. Значения ВН и СММм и ВН и СММэр не имели корреляционной связи с гематологическими индексами интоксикации и кишечными токсинами. Можно предположить, что ВН и СММэр, находясь в связанном с гликокаликсом состоянии, не проявляют свойства ЭТ. Кишечные токсины и аммиак способны связываться гликокаликсом эритроцитов и не выводятся с мочой в результате развивающейся почечной недостаточности. Была выявлена положительная корреляционная связь уровня ВН и СММэр и значений ВН и СММпл (r=0,51), мочевины (r=0,37), креатинина (r=0,35), МСМ (254 нм) (r=0,39), гликокаликса эритроцитов связывать эти ЭТ, циркулирующие в плазме и обладающие осмотической активностью.

Выводы

Клинические проявления ЭИ связаны с повышением содержания ВН и СММ в плаз-

^{**} Достоверное отличие от средней тяжести (p<0,05).

ме, особенно их катаболического пула. Накопление ВН и СММ в эритроцитах следует рассматривать как механизм обезвреживания ЭТ путем связывания с гликокаликсом. Уменьшение выведения ВН и СММ с мочой отражает нарушение экскреторной функции почек, но не указывает на развитие ЭИ. Уровень ВН и СММ в плазме, эритроцитах и моче зависит от степени тяжести и периода ГЛПС. Некоторые осмотически активные ЭТ (моче-

вина, креатинин и МСМ (254 нм)) не выводятся почками при ГЛПС в результате развивающейся ОПН, но утрачивают токсичность при образовании связи с гликокаликсом эритроцитов. Кишечные же токсины являются составной частью ВН и СММ плазмы крови, но не инактивируются гликокаликсом эритроцитов, не выводятся почками при ОПН и, обладая свойствами ЭТ, участвуют в развитии интоксикации у больных ГЛПС.

Сведения об авторах статьи:

Бородина Жанна Ивановна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426000, г. Ижевск, ул. Труда, 17. E-mail: jannaborodina@yandex.ru.

Каменщикова Татьяна Михайловна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426000, г. Ижевск, ул. Труда, 17. E-mail: tmkamenshikova@gmail.com.

Малинин Олег Витальевич – к.м.н., доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426000, г. Ижевск, ул. Труда, 17. E-mail: oleg.malinin@yahoo.com.

Манахов Константин Михайлович – врач-ординатор кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426000, г. Ижевск, ул. Труда, 17. E-mail: kmanakhov@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Дьяченко, И.И. Информационный бюллетень: анализ работы инфекционной службы Удмуртской республики за 2015 год/ И.И. Дьяченко, Н.С. Кирпичёва. Ижевск, 2016. 64 с.
- Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России / В.Г.Морозов [и др.] // Медицинский совет. 2017. № 5. С.156-161.
- 3. Фазлыева, Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан / Р.М. Фазлыева, Д.Х. Хунафина, Ф.Х. Камилов. Уфа: Изд-во Башкирский государственный медицинский университет, 1995. 242 с.
- Малахова, М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М.Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 4. – С.3-14.
- 5. Медицинские лабораторные технологии: справочник / А.И. Карпищенко [и др.]. СПб.: Изд-во Интермедика, 1999. Т. 2. 653 с.
- 6. Гиттер, А. Справочник по клиническим и функциональным исследованиям / А. Гиттер, Л. Хейльмейер. М.: Медицина, 1966. 612 с.

УДК 616.988:616.94 © Коллектив авторов, 2017

В.М. Тимербулатов, В.М. Сибаев, Ш.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов, Д.А. Валишин ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

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

Острая хирургическая патология у больных с ВИЧ-инфекцией протекает значительно тяжелее из-за иммунодефицита, оппортунистических и сопутствующих инфекций, особенно при генерализации коинфекции и неопластических процессов.

Цель исследования – выявление основных патофизиологических факторов, влияющих на результаты лечения гнойносептических состояний у ВИЧ-инфицированных больных и поиск путей их улучшения.

В результате исследования выявлено решающее влияние на тяжесть течения гнойно-септических абдоминальных заболеваний у ВИЧ- инфицированных больных таких факторов, как исходный фон, включающий продолжительность заболевания, стадия ВИЧ-инфекции, эффективность антиретровирусной терапии (АРТ), наличие коморбидной патологии. Гнойновоспалительные поражения мягких тканей при ВИЧ инфицировании отличаются слабо выраженными признаками местного воспаления, поэтому для уточнения обширности и глубины поражения диагностические исследования необходимо дополнить УЗИ. Своевременная стартовая антибактериальная терапия крайне важна для купирования гнойно-воспалительного процесса. При этом необходимо практически во всех случаях учитывать наличие смешанной микрофлоры.

Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции, систематически проводимая АРТ, адекватное вскрытие и дренирование гнойных очагов, применение при этом миниинвазивных технологий, таргентная антибактериальная терапия позволяют улучшить результаты лечения данной категории больных.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, гнойно-септические осложнения.

V.M. Timerbulatov V.M. Sibaev, Sh.V. Timerbulatov, M.V. Timerbulatov, D.A. Valishin **PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS IN HIV-INFECTED PATIENTS**

The course of an acute surgical pathology at patients with HIV infection is much severe because of an immunodeficiency, the opportunistic and accompanying infections, especially at generalization of a coinfection and neoplastic processes.

Research objective is identification of major pathophysiological factors influencing the results of treatment of purulent-septic states at HIV-positive patients and searching of paths of their improvement.

The research resulted in determination of decisive influence on the severity of the course of purulent - septic abdominal diseases at HIV - infected patients of such factors as the initial background including the disease duration, the HIV infection stage, effectiveness of antiretroviral therapy (ART), existence of comorbid pathology. Pyoinflammatory lesions of soft tissues at HIV infection differ in poorly expressed signs of local inflammation, therefore, it is necessary to enhance diagnostic tests with ultrasonography for specification of extensiveness and depth of lesion. Timely starting antibacterial therapy is extremely important for arresting pyoinflammatory process. At the same time it is necessary to consider nearly in all cases existence of mixed microflora.

Early diagnosis of HIV infection which is systematically carried out by ART, adequate opening and a drainage of suppurative focuses, usage of mini-invasive technologies, targent antibacterial therapy allow to improve the results of treatment of this category of patients.

Key words: HIV infection, purulent - septic complications.

Острая хирургическая патология у больных с ВИЧ-инфекцией протекает значительно тяжелее из-за иммунодефицита, оппортунистических и сопутствующих инфекций, особенно при генерализации коинфекции и неопластических процессов. Поэтому трудна не только диагностика, но и выбор тактики и метода лечения. Основные ошибки в лечении острой хирургической патологии у больных с 4Б–5-й стадиями ВИЧ-инфекции, которые составляют 22% случаев и делятся на диагностические и тактические в пред- и послеоперационном периодах [1-4].

Довольно часто у больных СПИДом встречаются абсцессы печени [2,5]. Гнойные процессы в печени чаще всего отличаются множественностью поражения и довольно крупными размерами полостей деструкции (до 10-15 см). Вне зависимости от генерализации оппортунистических инфекций, методом выбора лечения является хирургический наружное дренирование под КТ-контролем, при его невозможности или неэффективности выполняют лапаротомию и санацию патологического очага. При небольших абсцессах (<3 см) диагностическая ценность магнитнорезонасной томографии (МРТ) выше, чем мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), особенно с использованием гепатоспецифического контрастного препарата (примовист), в том числе и для выявления гепатобилиарных свищей. Для решения тактических вопросов важно оценивать связь абсцесса с дренирующим протоком, ее наличие свидетельствует о благоприятном течении нагноительного процесса, в этом случае хирургическое лечение не требуется.

Абсцессы селезенки чаще всего являются случайной находкой [5,8], поскольку маскируются проявлением генерализованных оппортунистических инфекций. Если они визуализируются как мелкие множественные округлые образования на фоне выраженной спленомегалии показана спленэктомия. При крупной полости деструкции селезенки (>3 см) целесообразно наружное дренирование под контролем КТ, при его неэффективности необходима лапаротомия с ликвидацией патологического очага и последующим дренированием.

Внеорганные абсцессы при терминальной стадии ВИЧ-инфекции с локализацией в брюшной полости и забрюшинном пространстве - наиболее частая острая хирургическая патология. Абсцессы брюшной полости выявляются в 25-50% случаев [6, 8, 9], их диагностика может вызывать сложности при наличии сопутствующего асцита. МСКТ с контрастным болюсным усилением позволяет выявлять не только топическую локализацию абсцессов, но и ее связь с просветом кишки. Довольно часто клиническая картина абсцессов брюшной полости у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции не соответствует тяжести состояния пациентов. При небольших абсцессах (до 1-3 см) показано миниинвазивное хирургическое лечение (дренирование), при крупных (>3 см) – лапаротомия. Внеорганные забрюшинные абсцессы встречаются реже, чем абсцессы брюшной полости [3,4], но клинически протекают тяжелее из-за более частой почечной недостаточности. Известно, что у ВИЧ-инфицированных пациентов практически всегда наблюдаются явления сепсиса. У больных с терминальной стадией СПИДа забрюшинные абсцессы устраняют хирургически, проводят санацию и дренирование забрюшинного пространства.

Особенно тяжело у ВИЧ-инфицированных больных протекает перитонит, причем при морфологическом исследовании во всех случаях обнаруживается туберкулезная инфекция [5,6]. У больных с асцит-перитонитом тяжесть состояния обусловлена выраженным полисерозитом, полиорганной недостаточностью, сепсисом, наличием большого количества свободной жидкости в брюшной и в грудной полостях. Таким больным показаны программированные лапаротомии и повторное дренирование грудной полости. Послеоперационная летальность в данных случаях достигает 40%.

Цель исследования — выявление основных патофизиологических факторов, влияющих на результаты лечения гнойно-септических состояний у ВИЧ-инфицированных больных, и поиск путей их улучшения.

Материал и методы

Нами проведен ретроспективный анализ историй болезни больных с гнойными ослож-

нениями ВИЧ-инфекции и СПИДа за 2012-2016 годы, находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи» г. Уфы — клинической базе кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Экспресс-диагностика ВИЧ-инфекции иммунохромотаграфическим методом с помощью тест-полоски у больных с подозрением на данную инфекцию, поступающих в экстренном порядке, проводится в клинике с 1.08.2012 года. Чувствительность данного метода 100%, специфичность — 98,4%. Ежегодно экспресс-диагностика на ВИЧ-инфекцию проводится 200-300 больным. У 85% больных ВИЧ-инфекция подтверждается при углубленном исследовании.

Обследование и лечение исследуемых больных проводились в соответствии с протоколами диагностики, лечения и национальными клиническими рекомендациями по основному заболеванию, а также с учетом осложнения (синдрома), определяющего тяжесть патологического процесса, состояния больного и являющегося поводом для госпитального лечения. Обследование включало общеклиническое и лабораторное исследования, биохимический анализ крови, экссудатов, пунктатов, цитологическое, микробиологическое исследование пунктатов, выпотов, экссудатов, операционных образцов, эндоскопические (ФЭГДС, ФКС, лапароскопия) и лучевые (ультразвуковые, рентгенологические, КТ-, МРТ-исследования) исследования, при необходимости проводилось контрастное исследование сосудов с помощью КТ или инвазивной ангиографии.

На стационарном лечении за 2012-2016 годы находилось 425 больных, из них 246 (57,88%) мужчин и 179 (42,12 %) женщин (рис. 1). Средний возраст составил 46 лет, у мужчин -48, у женщин -45 лет.

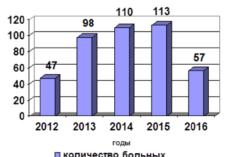


Рис. 1. Динамика госпитализации больных по годам периода наблюдения

Данные о распределении госпитализированных больных с ВИЧ-инфекцией по спе-

циализированным отделениям представлены в табл. 1. Профиль отделения при госпитализации определяли в зависимости от характера осложнения, определяющего ведущий синдром, тяжести патологического процесса и состояния конкретного больного.

Таблица 1 Сведения о госпитализации больных с осложнениями ВИЧ-инфекции в профильных отделениях

Профиль отделения	Количество больных		
профиль отделения	абс. число	%	
Нейрососудистое	54	12,7	
Неврологическое	88	20,7	
Нейрохирургическое	35	8,2	
Отделение абдоминальной хирургии	22	5,1	
Отделение общей хирургии			
и колопроктологии	25	5,8	
Гинекологическое	75	17,6	
Отделение интенсивной терапии			
и реанимации (ОРИТ)	77	18,3	
Урологическое	4	0,9	
Терапевтическое	37	8,8	
Кардиологическое	5	1,1	
Сосудистое	3	0,7	

ВИЧ-Наиболее больные c часто инфекцией при наличии осложнений были госпитализированы в отделения неврологического профиля – неврологическое, отделение с нарушениями мозгового кровообращения и нейрохирургическое отделение. В целом поражения ЦНС составили 41,6%, среди них инфекционные осложнения (туберкулез, токсоплазмоз, криптококкоз, герпес) - 54,8%. В ОРИТ первично были госпитализированы 18,3% больных. Показаниями для направления в данное отделение были тяжелое состояние больных (по шкале АРАСНЕ более 20 баллов), проявление синдрома системной воспалительной реакции (SIRS), признаки сепсиса (чаще при установленном источнике), тяжелые поражения головного мозга, выраженная кардиореспираторная недостаточность.

На втором месте по частоте находятся гнойно-септические поражения внутренних половых органов – гнойный аднексит, тубоовариальные воспалительные опухоли, большие и гигантские злокачественные опухоли (саркомы) (17,6%).

Результаты и обсуждение

У госпитализированных больных прогрессирование иммунодефицита варьировало в широких пределах, причем определенное прогностическое значение для прогрессирования ВИЧ имеют следующие факторы, которые учитывались при выборе стратегии лечения: наличие коморбидности; лекарственная полипрагмазия; алкоголизм; наркомания; длительная инсоляция; проведение АРТ и ее регулярность.

Кроме того, необходимо учесть, что основной причиной летальных исходов ВИЧ-

инфицированных больных являются так называемые вторичные заболевания, которые определяют клиническую картину и тяжесть состояния больных.

Основной причиной смертности ВИЧинфицированных больных были заболевания легких, осложненные сепсисом.

Среди наблюдаемых нами больных у 114 была выявлена пневмония, чаще правосторонняя (48%), реже двухсторонняя (34%) и левосторонняя (18%). Мужчин среди них было 75%, женщин – 25%. Психоактивные препараты употребляли 58% больных пневмонией, 30% страдали алкоголизмом. Уровень CD4 был определен у 46 больных с ВИЧинфекцией и пневмонией, при этом выявлено, что показатель CD4 более 500×10^9 /л наблюдался у 26 (22,8%), от 201 до $500 \times 10^9 / \pi - y 51$ (44,7%) и менее $200\times10^9/\pi$ – у 37 (32,4%)больных. Следует отметить, что распространенность воспалительного процесса в легких коррелирует с показателями уровня СD4. Двухсторонняя пневмония с сепсисом была выявлена у ВИЧ- инфицированных больных с показателями CD4 менее 200×10⁹/л. У этих же больных в последующем выявлялись абсцессы легких, как правило, множественные, внелегочные осложнения в виде плеврита, экссудативного перикардита. Указанные тяжелые осложнения также встречались у ВИЧинфицированных больных в продвинутых стадиях заболевания (4Б и 4В стадиях).

Клиническая картина пневмоний у ВИЧ-инфицированных больных характеризуется выраженной лихорадкой – температура тела повышалась до 39,5°C и, несмотря на массивную антибактериальную, антипиретическую терапию, температура сохранялась в течение более 10 суток. Характерными признаками также были распространенная лимфаденопатия и увеличение печени. При УЗИ выявлено увеличение лимфатических узлов до 7мм (в среднем $7,1\pm0,63$ мм), печени – до 1,5 см (1,5±0,23 см). Потеря массы тела у больных колебалась от 10% и более, у 12 (10,52%) больных была установлена кахексия. При лабораторном исследовании во всех случаях выявлена анемия, в том числе у 22,8% тяжелая (Нь менее 70 г/л), ускорение СОЭ $(39,84\pm1,92$ мм/час), лейкопения $(3,18\pm1,06)$ $10^{9}/\pi$). При биохимическом исследовании крови выявлено увеличение уровня печеночных трансфераз: показатель АЛТ составил в среднем 70,43±2,46 мкмоль/л; креатинин – $123,48\pm4,12$ мкмоль/л.

При стандартном исследовании на наличие патогенных и условно-патогенных микро-

организмов крови при ВИЧ-инфицировании цитомегаловирус (ЦМВ) выявлен у 40% больных, вирус простого герпеса (ВПГ) – у 38%, грибы рода Candida в ротовой полости – у 13%. При микробиологическом исследовании мокроты высевались различные микробные ассоциации: St. aureus, St.epidermidis, St. haemolyticus, Str. pneomoniae, E.coly, Klebsiella pneomoniae. У 10 (8,7%) больных установлена пневмоцитная пневмония.

При лечении больных за период стационарного лечения были использованы 2-3 препарата антибиотиков (цефалоспорины, карбапенемы, полусинтетические пенициллины).

В ходе исследования установлено, что все больные с пневмонией, у которых развился сепсис, употребляли внутривенно наркотики. Во всех случаях были отмечены клиниколабораторные проявления острого повреждения почек – в первые 2-3 дня в виде олигоанурии, далее до 7-8-го дня – в виде полиурии.

Стационарное лечение больных в этой группе было в 1,8 раза длительнее, чем у больных с пневмонией без ВИЧ-инфицирования.

Абсцессы печени были выявлены у 13 больных, что составило 15,47% от числа больных с острой абдоминальной хирургической патологией. Особенностью данного вида гнойного осложнения у ВИЧ-инфицированных больных было наличие нескольких, иногда множественных абсцессов размерами до 10 см и более в диаметре. Диагноз абсцесса печени уточняли при УЗИ и МСКТ.

Клиническая картина абсцессов печени достаточно скудна: у больных отмечали лихорадку (более 38,5%), неприятные ощущения, незначительные боли в правом подреберье, лейко- и нейтропению, тромбоцитопению, гипопротеин- и гипоальбуминемию, у 4 больных наблюдалась желтуха (уровень билирубина составил более 40ммоль/л).

При наличии абсцессов печени под контролем УЗИ или КТ производили пункцию абсцесса и наружное чрескожное дренирование (n=9). При множественных абсцессах (n=4) наружное чрескожное дренирование выполняли под контролем лапароскопии и дополнительно УЗИ. В трех случаях ввиду смещения дренажей и их неэффективности проведено повторное дренирование абсцесса. В послеоперационном периоде проводились инфузионная интенсивная антибактериальная терапия, коррекция белкового и электролитного обмена. Особенностью при абсцессах печени при ВИЧ-инфекции явились длительное очищение полостей абсцессов, необходимость промывания полостей растворами антисептиков, а продолжительность дренирования достигала 10-18 дней.

Абсцессы селезенки – наиболее частая форма гнойных осложнений инфицированных больных, они выявляются у всех больных при генерализации процесса сепсисом. Наиболее характерными являются мелкие множественные (10- 30 мм в диаметре) абсцессы, которые сочетаются с абсцессами других локализаций (легких, печени, поджелудочной железы, внеорганные). УЗИ и МСКТ были не всегда информативными при их диагностике абсцессов, более ценной является МРТ. Мелкие множественные абсцессы селезенки не требовали специального хирургического лечения. Только у двух больных во время лапаротомии при перитоните и больших размерах абсцессов с разрушением большей части селезенки была выполнена спленэктомия.

Перитониты и внеорганные (межпетельные, тазовые, поддиафрагмальные, подпеченочные) абсцессы встречались в 34,3% случаев среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Внеорганные абсцессы достигали 4,5-5,0 см в диаметре, чаще в количестве 2-3. Крайне тяжелое течение перитонита наблюдалось при поздних стадиях ВИЧ-инфекции (4Б и В - 5ст.) с развитием абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности (ПОН). У 48% больных при микробиологическом исследовании были высеяны туберкулезные бактерии, в остальных случаях - смешанная флора с присутствием микобактерий. Чаще перитонит протекал по типу асцита – перитонита с обильным экссудатом в брюшной полости, проявлением синдрома кишечной недостаточности II- III степеней. При КТ выявляли значительное количество выпота в брюшной полости, а также в плевральных полостях. Перфорации кишечника чаще были множественными, при лапароскопии и лапаротомии обнаруживали распространенный гнойно-казеозный процесс, значительное утолщение стенок кишечника и брыжейки. Летальность у этих больных была крайне высокой и наступала на фоне сепсиса и некупированного перитонита (рис. 2).

Во всех случаях гнойно-воспалительных осложнений выявляли лимфаденопатию. Генерализованная лимфаденопатия (42%) наблюдалась у больных с тяжелой гнойной инфекцией при наличии органной дисфункции или ПОН, генерализации инфекции (сепсис) и проявлялась в увеличении не менее двух лимфатических узлов до размеров более 1 см в двух группах лимфатических узлов и более в тече-

ние 3 месяцев и более. Лимфатические узлы, как правило, безболезненны, не спаяны между собой, мягко-эластической консистенции, размерами от 1 до 5 см. У 12 больных выявлено инфицирование лимфатических узлов (у 8 – паховых, у 4 – подмышечных) с развитием гнойного лимфаденита. Ввиду атипичности течения лимфаденита, для уточнения диагноза было использовано ультразвуковое исследование, которое позволило установить точный диагноз. Всем больным выполнено хирургическое лечение — вскрытие, санация и дренирование гнойников.



Рис. 2. Формирующийся абсцесс брюшной полости

Если при I-III стадиях ВИЧ-больные относительно удовлетворительно переносят хирургическое вмешательство, то при IV-V стадиях послеоперационный период характеризуется различными осложнениями.

Среди наблюдаемых нами больных у 58 возникли следующие гнойные осложнения мягких тканей: инфицированная рана — у 6 (10,34%), абсцессы (в т.ч. постинъекционные) — у 12 (20,68%); флегмоны — у 22 (37,93%); нагноившаяся гематома — у 11 (18,96%); тромбофлебит — у 7 (12,06%).

Особенностью гнойных заболеваний мягких тканей при ВИЧ- инфекции явилось развитие у 39 (67,24%) больных сепсиса даже после своевременного радикального вскрытия и дренирования гнойников. Диагноз сепсис был подтвержден при бактериологическом исследовании крови (выделены St. aureus, E.coly, клебсиелла, клостридии, чаще смешанная флора) высокими показателями Среактивного белка (СРБ) — 180±12,5 мг/л, прокальцитонина — 8,6±1,8 нг/мл.

К особенностям гнойно-септических процессов при ВИЧ-инфекции можно также отнести относительно слабо выраженные местные проявления воспаления со стороны кожи, хотя процессы протекали по типу целлюлита, мионекроза, некротизирующего фасциита. Поэтому для уточнения диагноза и оценки топографоанатомических параметров важное значение имеет ультразвуковое иссле-

дование, которое позволяет определить распространенность деструктивного процесса, его глубину, вовлеченность фасций и мышц в воспалительный процесс, нередко выявить газ.

Гнойно-воспалительные процессы при ВИЧ-инфекции протекали на фоне выраженной лейкопении, нейтропении (менее 3 тыс./л), дефиците CD4 клеток (табл. 2,3).

Таблица 2 Гематологические показатели у больных с ВИЧ-инфекцией и гнойными осложнениями

с Ви 1-инфекцией и гноиными осложнениями			
Виды гематологических нарушений	Количество		
Виды тематологических нарушении	абс	%	
Анемия (гемоглобин менее 100г/л)	19	12,3	
Нейтропения (абс. число нейтрофи-			
лов менее 1300/мкл)	18	10,7	
Тромбоцитопения (количество тром-			
боцитов менее 120 тыс/мкл)	17	8,1	

Таблица 3 Гематологические нарушения при гнойно- септических заболеваниях у больных с ВИЧ- инфекцией и СПИЛом. %

заоолеваниях у оольных с вич- инфекцией и Спидом, %					
Виды гематологических нарушений	При ВИЧ-	При			
виды тематологических нарушении	инфекции	СПИДе			
Нейтропения	10,7	49,5			
Лимфопения	56,8	76,2			
Тромбоцитопения	8,1	33,5			

Во время операции наблюдали клинические признаки целлюлита, мионекроза, некротизирующего фасциита. Экссудат был скудный, мутный с геморрагической примесью, что соответствует картине неклостридиальной анаэробной инфекции. В ходе хирургических вмешательств проводили широкое вскрытие гнойника, его затеков в мышцах и под фасциями, обширную некрэктомию, широкое проточное дренирование полостей для послеоперационного промывания.

В послеоперационном периоде двум третям больных потребовалось в среднем 2,6 дополнительных вмешательств в виде повторных вскрытий, дренирования новых затеков, некрэктомий. У этих больных отмечено вялое течение раневого процесса, что обусловливало длительные сроки стационарного лечения (26,4±4,7 дня). Аутодермопластика для закрытия обширных дефектов кожи потребовалась 8 пациентам.

Массивная стартовая антибиотикотерапия при гнойно-септических осложнениях у ВИЧ-инфицированных больных часто не способствует купированию воспалительного процесса и не препятствует прогрессированию местного процесса, а также генерализации инфекции, развитию сепсиса, септического эндокардита, который был отмечен у 22 (37,93%) больных. Оценку эффективности стартовой антибактериальной терапии проводили через 24 и 48 часов по динамике уровня СРБ. Установлено, что у 37 (63,79%) больных терапия была неэффективной, поскольку не было отмечено существенного снижения уровня СРБ (исходный уровень составил 180±12,5мг/л, через 24 часа – 168,6±20,4 мг/л, через 48 часов – 154±18,7мг/л (Р>0,05)). Указанная ситуация требовала пересмотра антибактериальной терапии, перехода на антибиотики резерва, что существенно повлияло на стоимость лечения.

Часто в послеоперационном периоде вследствие размножения оппортунистической флоры, иммунодепрессии, резистентности к антибиотикам значительно повышается риск дополнительных системных осложнений, развития ПОН и, в конечном итоге, неблагоприятного исхода. При исследовании микрофлоры на чувствительность к антибиотикам в 3 случаях был высеян штамм клебсиеллы, обладающей резистентностью ко всем антибиотикам.

Летальность при гнойно-септических осложнениях у ВИЧ-инфицированных больных составила 22,41%. Основными причинами были тяжелый сепсис, полиорганная недостаточность (13 случаев) и тромбоэмболические осложнения (ТЭЛА – 2 случая). Риск смерти у ВИЧ-инфицированных больных с гнойными осложнениями и тяжелой анемией (Нь менее $80 \, \Gamma/\pi$) в 7 раз был выше по сравнению с больными, имеющими легкую анемию (табл. 4).

Таблица ⁴
Выраженность анемии у выживших и умерших
L. нифицированных больных с гнойными осложиениями

вич- инфицированных оольных с гноиными осложнениями					
Исход	Уровень гемоглобина, г/л	ОР:95%ДИ*			
Выжившие	115±5,2	1,38:1,23-1,81			
Умершие	Менее 80	4,83:3,76-7,68			

 ${}^*\text{OP:95\%ДИ}$ — относительный риск с 95% доверительным интервалом.

Выводы

- 1. Гнойно-воспалительные поражения мягких тканей при ВИЧ инфицировании отличаются слабо выраженными признаками местного воспаления, поэтому для уточнения обширности и глубины поражения диагностические исследования необходимо дополнить УЗИ, которое в данном случае является целесообразным для определения объема хирургического вмешательства.
- 2. При хирургическом вмешательстве следует отдавать предпочтение пункционным методам вскрытия гнойников под контролем УЗИ и КТ. В случае их невозможности гнойники должны вскрываться широко, дренироваться с установкой проточнопромывной системы.
- 3. Своевременная стартовая антибактериальная терапия крайне важна для купирования гнойно-воспалительного процес-

са. При этом необходимо практически во всех случаях учитывать наличие смешанной микрофлоры.

4. Прогностически высокоинформативным лабораторным методом кон-

троля эффективности антибактериальной терапии является определение уровня Среактивного белка. Отсутствие достоверного его снижения является показанием для назначения антибиотиков резерва.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Виль Мамилович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timervil@vandex.ru.

Сибаев Вазир Мазгутович – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ahrb@ yandex.ru.

Тимербулатов Шамиль Вилевич — д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Е-mail: timersh@yandex.ru. Тимербулатов Махмуд Вилевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Е-mail: timerm@yandex.ru.

Валишин Дамир Асхатович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: damirval@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Результаты десятилетнего выявления ВИЧ-инфекции в стационаре скорой медицинской помощи / Н.А. Беляков [и др.] // Медицинский академический журнал. 2014. № 14. С. 48-54.
- 2. Структура обращений ВИЧ-инфицированных больных в стационар скорой помощи / С.Ф. Багненко [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011. № 3. С. 81-87.
- 3. Леонова, О.Н. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов / О.Н. Леонова, Е.В. Степанова, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. № 9. С. 55-64.
- Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России / Н.А. Беляков [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. № 3(8). – С. 9-25.
- Савельева, Т.В. Особенности абдоминальной патологии у ВИЧ-инфицированных с клинической картиной «острого живота» возможности лучевых методов диагностики (МСКТ и МРТ) / Т.В. Савельева, Т.Н. Трофимова, Д.М. Гинзберг // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – № 2. – С. 31-36.
- Каримов, Й.Р. Гнойно-воспалительные и септические поражения у ВИЧ-инфицированных наркозависнмых лиц как факторы и показатели прогрессии ВИЧ-инфекции [Электронный ресурс] / И.Р. Каримов, Л.М. Киселева, Ю.И. Буланьков // Современные проблемы науки н образования. – 2012. – № 6: URL: http://www.science-education.ru/106-7678 (дата обращения: 07.12.2016).
- 7. Россохин, В.В. Злокачественные опухоли при ВИЧ-инфекции. Эпидемиология, патогенез, формы опухолей. Ч. 1 / В.В. Россохин, А.В. Некрасова, Н.Б. Михайлова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. № 9. С. 7-21.
- 8. Major abdominal operations in aequired immunodeficiency syndrome / D. J. Dezel [et. al.] //Ann. Surg. 1990. N 56(7). P. 445-450.

УДК 616.12-008.331.1-055.2-056.2-07:575.174.015.3 © Коллектив авторов, 2017

3.М. Исламгалеева, Л.Н. Мингазетдинова, А.В. Кабилова, А.Б. Бакиров ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ SELP И VEGF У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

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

Целью исследования явились изучение функционального состояния эндотелия у женщин с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией, а также установление взаимосвязи распределения генотипов полиморфизма генов с эндотелиальной дисфункцией.

В исследование включено 126 женщин с артериальной гипертонией, из них у 104 определялся метаболический синдром, у 22 — только артериальная гипертония. Метаболический синдром установлен по критериям NCEP-ATP III (2004), среди которых ведущим является абдоминальное ожирение. Изучение функции эндотелия проводилось путем определения молекул межклеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-2, sP-селектин), васкулотромбоцитарного фактора VEGF, эндотелина-1, фактора Виллебранда, адгезии тромбоцитов. Анализ генетического полиморфизма осуществлялся методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК гена SELP (sP-селектин) и гена VEGF. Установлено, что у женщин с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией наблюдаются признаки дисфункции эндотелия, представленные максимальными значениями молекул адгезии VCAM-1 и sP-селектина, повышением показателей фактора роста VEGF, эндотелина-1. Полиморфизм генов молекулы адгезии SELP и фактора VEGF, установленный у больных с артериальной гипертонией, ассоциирован с показателями иммунного воспаления при метаболическом синдроме.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, молекулы межклеточной адгезии, полиморфизм генов SELP и VEGF.

Z.M. Islamgaleeva, L.N. Mingazetdinova, A.V. Kabilova, A.B. Bakirov
INTERDEPENDENCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION
WITH POLYMORPHISM OF SELP AND VEGF GENES IN WOMEN
WITH METABOLIC SYNDROME AND ARTERIAL HYPERTENSION

Objective was to study the functional state of the endothelium in women with metabolic syndrome (MS) and arterial hypertension (AH), to establish the relationship between the distribution of genotypes and alleles of gene polymorphism with endothelial dysfunction.

The study included 126 women with arterial hypertension, of them 104 had MS and 22 only AH. MS was established by NCEP-ATP III (2004) criteria, the leading one being abdominal obesity. Endothelial function was studied by determining molecules of intercellular adhesion (VCAM-1, ICAM-2, sP-selectin), endothelin-1, vasculoendothelial factor VEGF, von Willebrand factor, platelet adhesion. The polymerase chain reaction (PCR) method was used to study the polymorphism of the SELP gene and the VEGF gene. In women with metabolic syndrome and AH signs of endothelial damage were revealed, accompanied by an increase in the adhesion molecules VCAM-1 and sP-selectin, a growth factor of VEG and endothelin-1. Gene polymorphism of SELP adhesion molecule and VEGF factor, established in patients with AH, is associated with the indices of immune inflammation against MS.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, endothelial dysfunction, molecules of intercellular adhesion, polymorphism of SELP and VEGF genes.

Многочисленные клинические исслелования показали важную роль функционального состояния эндотелия в развитии таких сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность [1,6, 8]. Под эндотелиальной дисфункцией понимается дисбаланс с повышением провоспалительных, протромботических, вазоконстрикторных факторов [3,4]. Дисфункция эндотелия проявляется при многих состояниях, а одним из ранних нарушений служит выработка вазоконстрикторных веществ, в частности эндотелина [4]. Одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является ожирение. Увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности тканей к инсулину, гиперинсулинемия становятся основанием для развития метаболического синдрома (МС). Дисрегуляция эндотелия может проявиться при наличии синдрома инсулинорезистентности [5]. Следовательно, метаболический синдром тесно взаимосвязан с сосудистыми нарушениями и развитием артериальной гипертонии. Изучение биомаркеров воспаления (молекулы адгезии как фактор роста эндотелия) используется с целью повышения эффективности определения сосудистого риска. В настоящее время получено большое количество данных о роли биомаркеров воспаления, выявлена взаимосвязь вариабельности артериального давления с гиперинсулинемией. Однако мало работ по молекулярно-генетическому анализу полиморфных систем генов, ассоциированных с дисфункцией эндотелия. До конца не изучены механизмы эндотелиального повреждения у женщин с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией.

В связи этим целью нашего исследований явились изучение функционального состояния эндотелия у женщин с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией, установление взаимосвязи распределения полиморфизма генов и аллелей молекулы межклеточной адгезии sP-селектина и эндоваскулярного фактора VEGF с эндотелиальной дисфункцией.

Материал и методы

В настоящей работе проанализированы результаты обследования 126 женщин с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Диагноз метаболический синдром был выставлен на основании критериев NCEP ATP III — наличие абдоминального ожирения, уровень глюкозы натощак > 6,1 ммоль/л, триглицеридов - > 150 мг/дл, артериального давления - > 130/85 мм рт. ст.

Определение показателей липидного спектра проводилось на автоанализаторе «Daytona». Под АГ понималось повышение артериального давления > 140/90 мм рт. ст. Абдоминальное ожирение диагностировалось при окружности талии (OT) > 88 см или индексе массы тела (ИМТ) > 30 кг/м².

Кроме того, всем пациентам были выполнены клинический и биохимический анализы крови, определены содержание глюкозы натощак и после нагрузки, уровень инулина, рассчитывался индекс инсулинорезистентности. Проводились электрокардиография и суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

У всех женщин с АГ при поступлении были определены биомаркеры воспаления: растворимые сосудистые (sVCAM-1) и внутриклеточные (ICAM), sP-селектин, моноцитарно-макрофагальный фактор роста эндотелия VEGF. Исследования проведены иммуноферментным методом, использованы наборы для количественного определения указанных биомаркеров (Bender Medsystems GmbH, Австрия).

Протромбиновая активность изучалась по определению эндотелина-1 (ЭТ-1), фактора Виллебранда (ФВ) с применением наборов фирмы «Вегіпд», спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. Исследование васкулоэндотелиального фактора роста VEGF проводилось с детекцией продуктов в режиме реального времени. Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови с использованием стандартного метода фенольно-хлороформной

экстракции. Проведено генотипирование полиморфных локусов S290N гена SELP (sP-селектин) и -2549(18) I/D гена VEGF.

В зависимости от наличия метаболического синдрома пациенты были разделены на три группы. 1-я группа (n=22) – женщины с АГ без метаболического синдрома (ИМТ – $24,9\pm1,16$ кг/м²), 2-я группа (n=74) – с наличием АГ І-ІІІ степеней и с МС (ИМТ -30.9 ± 0.80 $\kappa \Gamma/M^2$), средний возраст 52,5±5,2 года, гипертензивный анамнез 8,15±2,34 года; все больные находились в состоянии менопаузы. В 3ю группу (n=30) вошли женщины репродуктивного возраста (45,4±2,98 года) с АГ и МС $(ИМТ - 30,2\pm0,91 \text{ кг/м}^2)$. Группу сравнения (контроль) составили 20 условно здоровых женщин (средний возраст 44,1±2,3 года), у которых на момент обследования не наблюдалось острых и хронических сердечнососудистых и аутоиммунных заболеваний.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи статистического пакета Statistica 7.0 Microsoft Access BIOSTAT (Primer of Biostatistics Version 4.03). Вычисляли средне арифметическое (M), среднеквадратичное отклонение (SD). Для оценки различий между несколькими группами применялись критерий Крускала-Уоллиса и медианный тест. Для сравнения дискретных величин использовался критерий χ^2 . Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (г). Статистически значимыми считали различия при значениях р<0,05. Частоту аллелей и генотипов изученных локусов и соответствие распределения частот генотипов определяли по стандартной формуле при помощи программы у Hardy-Weinberg Equilibrium Calculator. Для сравнения распределения частот аллелей в различных группах использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты и обсуждение

Клиническая оценка женщин выявила отчетливую тенденцию к увеличению вариабельности артериального давления (ВАД). Так, ВАД САДср нарастала в 1-й группе на 68,3%, во 2- и 3-й группах – на 89% и 70,2% соответственно. Степень ночного снижения (СНС) САД была выражена во всех группах, но значительной оказалась во 2-й группе женщин в менопаузе с МС (7,12±2,3%, р=0,01). Показатель стандартных отклонений ВАД (как САД, так и ДАД) по индексу времени (ИВ) по дневным, ночным и средним колебаниям также значимо нарастал во всех группах и был на 40% выше во 2-й группе по

сравнению с 1-й группой (р=0,02). У женщин с АГ и МС обнаружена достоверная средней силы корреляционная связь между ИМР и ВАД САДср (r=0,48; p=0,038), ВАД САДноч (r=0,34; p=0,042). Следовательно, вариабельность артериального давления становится важным компонентом нарушения гемодинамики у женщин с АГ, особенно в менопаузе и при наличии МС. Повышение ИВ САД и ДАД было значимым во всех группах, где ИВ САДср при МС коррелировал с показателями ИР (r=0,33; p=0,046), а ИВ ДАДноч - с величиной ОТ (r=0,29; p=0,048), что, вероятно, отражает более тесную связь суточного отклонения артериального давления с нарушением углеводного обмена, отражая степень их тяжести у женщин АГ с МС, особенно в период менопаузы (2-я группа).

Получен большой разброс показателя VEGF у женщин с артериальной гипертонией (46,25 — 160,58 пг/мл), достигающий значимых величин во 2-й группе (132,5±14,28 пг/мл, при сравнении — 50,7±3,28; p=0,02). В 3-й группе он превышал контрольный показатель в 2,4 раза и в 2 раза в 1-й группе больных. Эти изменения VEGF указывают на активацию одного из медиаторов воспаления. Высокая концентрация VEGF была ассоциирована с МС (132,5 и 120,18 пг/мл), тогда как у женщин 1-й группы она оказалась ниже (118,16 [164,8-72,6] пг/мл).

Проведен анализ взаимосвязи основных показателей растворимых молекул адгезии (ICAM, VCAM, sP-селектин), отражающих состояние эндотелиальной дисфункции (рис. 1).

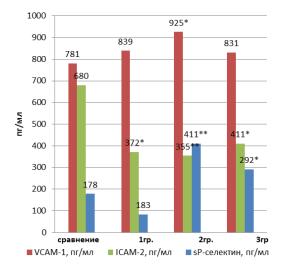


Рис. 1. Сравнительная оценка показателей молекул адгезии у больных с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом: *p<0,05; **p<0,01

Как видно из рис.1, во всех группах отмечено повышение экспрессии сосудистой молекулы адгезии VCAM-1. У больных 2-й группы она была значимой (р=0,02) и выше у больных группы сравнения на 25,7%, в 3- и 1й группах эти показатели были также повышены, но незначимы по отношению к контролю. У женщин с МС отмечено значимое увеличение растворимого sP-селектина, который возрос в 2,3 раза во 2-й группе (р=0,015), на 64,3% – в 3-й группе (р=0,02) и в 1,2 раза – в 1-й группе по отношению к контролю. Следовательно, наиболее выраженные изменения со стороны молекул межклеточной адгезии у женщин получены при наличии МС, и особенно в состоянии менопаузы, как показатели нарушения функции эндотелия.

Играя активную роль в эндотелиальной дисфункции, молекула VCAM-1 становится, по-видимому, маркером воспаления сосудистой стенки, а повышение экспрессии sPселектина больше характеризует развитие гиперкоагуляции, которая нарастает с наличием метаболического синдрома и состоянием менопаузы у женщин.

Получены данные о повышении эндотелина-1 во всех группах больных с нарастанием во 2-й группе в 2,3 раза, в 3-й – в 2 раза и в 1-й – на 80,8%. Параллельно нарастал фактор Виллебранда – на 97,7% во 2-й и на 87,3% – в 3-й группе.

Обнаружена корреляционная средней силы ФВ с sP-селектином (r=0,42; p=0,034) и эндотелина-1 с VCAM-1 (r=0,41; р=0,038). Наличие МС у женщин с повышением артериального давления увеличивает протромбогенные показатели (рис. 2, 3).

Параллельно наблюдается тенденция к изменению параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. В анализируемых группах выявлены достоверное увеличение показателей спонтанной и индуцированной с аденазинтрифосфорной кислотой (АДФ) агрегации тромбоцитов (см. таблицу).

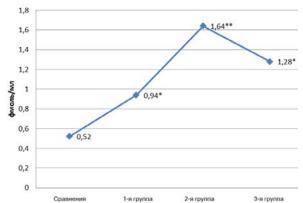


Рис. 2. Показатели эндотелина-1 у женщин с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией. Примечание: достоверность различий * – p < 0.05; ** – p < 0.01

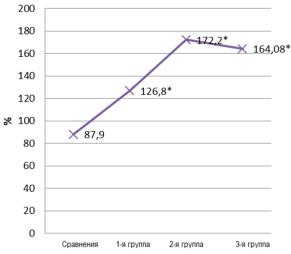


Рис. 3. Показатели фактора Виллебранда у женщин с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией. Примечание: достоверность различий * - p < 0.05.

Таблица

Показатели сосулисто-тромбонитарного гемостаза в обследуемых группах

Параметры		Сравнение, n=20	1-я группа, n=22	2-я группа, n=74	3-я группа, n=30
Количество тромбоцитов, $\times 10^6$ /л		232,61±22,62	235,72±24,46	246,32±22,67	242,23±23,51
Спонтанная	Степень агрегации, %	1,46±0,13	1,76±0,35	3,05±0,87 P ₁₋₄ =0,002	3,26±0,63 P ₁₋₃ =0,032
агрегация	Средний радиус агрегата, усл.ед.	1,05±0,05	1,32±0,16	1,61±0,11	1,821±0,16 P ₁₋₃ =0,034
	Степень агрегации, %	60,09±2,02	57,52±3,09	68,63±4,89 P ₁₋₄ =0,040	68,04±4,32 P ₁₋₃ =0,042
АДФ-агре- гация,5мМ	Максимальная степень агрегации, %	62,35±1,95	59,77±3,88	71,631±4,88 P ₂₋₄ =0,032	70,66±4,33 P ₁₋₃ =0,036
	Средний радиус агрегата, усл.ед).	6,03±0,19	8,83±0,96	7,62±0,82	9,30±0,90

Спонтанная агрегация значимо повышалась во 2-й группе до 3,05±0,87%, в 3-й – $3,26\pm0,63\%$. Индуцированная АДФагрегация также увеличивалась и составила 68,63±4,89% и 68,04±4,32% (p=0.040)р=0,052 соответственно), при контроле - $60,09\pm2,02\%$.

По результатам оценки компонентов генетического полиморфизма в развитии эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции у женщин с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом обнаружено, что частота генотипа S/S гена SELP повышена у больных 2ой и 3-й групп (52,08±2,64% и 52,24±2,98%) при

контроле $46,43\pm4,18\%$ (p=0,309). Была выявлена ассоциация полиморфного варианта -2549(18) I/D гена VEGF, где значимо чаще встречался генотип I/I у женщин с АГ и МС (25,96% против 19,78% в контрольной группе p=0,026, OR=3,94). У больных без метаболического синдрома данный признак был недостоверен (21,56%, p=0,409).

Существенную роль в формировании и прогрессировании АГ играет дисфункция эндотелия, которой придается роль пускового механизма и фактора прогрессирования [5]. В клинических исследованиях имеется достаточно сведений об эндотелиальной дисфункции у больных с артериальной гипертонией [3], однако нет однозначных данных о течении артериальной гипертонии при метаболических нарушениях. В настоящее время предложены различные способы оценки функции эндотелия, которые включают функциональные методы исследования, а также клеточные и молекулярные маркеры активации и повреждения эндотелия. В нашем исследовании были изучены молекулы межклеточной адгезии, эндотелин-1, фактор Виллебранда, спонтанная и индуцированная агрегации, фактор роста VEGF, а также частота полиморфных вариантов генов, ассоциируемых с развитием эндотелиальной дисфункции у женщин с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией.

Нами установлено, что продукция фактора VEGF, содержание в крови молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и sP-селектина, эндотелина-1 были повышены у всех включенных в исследование женщин с АГ, при этом у пациенток с МС в состоянии менопаузы выявлены максимальные нарушения. Вероятно, развитие метаболического синдрома с инсулинрезистентностью вызывает ингибирование базального и сосудистого эндотелиальных факторов, что объясняется наличием воспаления и повышенной свертываемостью с последующим развитием дисфункции эндотелия [5, 7]. Полученные нами результаты показали, что у женщин с МС превалируют маркеры воспаления (VCAM-1, VEGF) и тромбообразования (sР-селектин, ЭТ-1).

При анализе клинического течения $A\Gamma$ в сочетании с MC установлено, что наличие MC

утяжеляет течение АГ, проявляется нарастанием ВАД, САД и ДАД, индекса времени, снижением СНС и значимо превышает у пациенток в менопаузе. Повышение экспрессии сосудистой молекулы адгезии VCAM-1 определило нарушение функции эндотелия у больных с МС и АГ, однако у пациентов с МС эти изменения встречались чаще, а величина sP-селектина у женщин с МС также оказалась достоверно выше, чем у женщин без МС.

Установленные взаимосвязи между показателями, характеризующими эндотелиальную дисфункцию, и МС, позволяют говорить о взаимной сопряженности изученных процессов, вносящих существенный вклад в развитие и прогрессирование АГ у данной категории больных. В литературе все чаще встречаются сообщения о взаимосвязи биомаркеров воспаления с содержанием уровня инсулина [2, 7].

Результаты исследования подтверждают значимость sP-селектина, а ассоциация между полиморфизмом гена SELP и эндотелиальной дисфункцией свидетельствует о роли молекулы адгезии. Выявлена ассоциация полиморфного варианта -2549(18) I/D гена VEGF с артериальной гипертонией, однако достоверно чаще она встречается при МС. Наиболее неблагоприятным полиморфизмом, связанным с эндотелиальной дисфункцией в популяции женщин с метаболическим синдромом, является полиморфизм генотипа -2549(18) I/D гена VEGF.

Заключение

Таким образом, у женщин с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией развивается функциональное повреждение эндотелия, сопровождающееся повышением молекул межклеточной адгезии, васкулоэндотелиального фактора роста VEGF, концентрации эндотелина-1 и фактора Виллебранда, спонтанной и индуцированной адгезии тромбоцитов. Выявленные нарушения наиболее выражены при метаболическом синдроме в сочетании с АГ у женщин в менопаузе. Для диагностики сердечно-сосудистых нарушений при метаболическом синдроме у женщин необходимо исследовать эндотелин, фактор роста VEGF, молекулы адгезии. Характер нарушений функции эндотелия у женщин с АГ и МС ассоциирован с полиморфизмом гена SELP (sP-селектин) и гена VEGF.

Сведения об авторах статьи:

Исламгалеева Зульфия Марафатовна — аспирант кафедры терапии и клинической фармакологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: islamgaleevazm@mail.ru.

Мингазетдинова Лира Набиевна – д.м.н., профессор кафедры терапии и клинической фармакологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Кабилова Альфия Венеровна – аспирант кафедры терапии и клинической фармакологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Бакиров Ахат Бареевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Кушнаренко, Н.Н. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и синдрома инсулинорезистентности у больных подагрой с артериальной гипертензией / Н.Н. Кушнаренко, А.В. Говорин // Фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 9, № 5. С. 482-487.
- Место метаболического синдрома в сердечно-сосудистом континиуме / А.Л. Верткин [и др.] // Лечащий врач. 2008. № 3. С. 71-76.
- 3. Намаканов, Б.А. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертонии фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / Б.А. Намаканов, М.М. Расулов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. Т. 4, № 6. С. 98-101.
- 4. Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власова // Дисфункция эндотелия. СПб.: Питер, 2003. 378 с.
- 5. Райтберг, Г.Е. Метаболический синдром / Г.Е. Райтберг. М.: Медпрессинформ, 2007. 265 с.
- Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения / А.И. Мартынов [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2005. № 4. – С. 94-98.
- Kanells, J. Uric and as a mediator of endothelial dysfunction, influmation and vascular disease / J. Kanells, D. Kang // Semin. Nephrol. 2005. – № 25. – P. 39-42.
- Kusnik, B.J. Cellular and molecular mechanisms of hemostats regulation in health and disease / B.J. Kusnik // Express publication. 2010. – № 43. – P. 113-119.

УДК 616.133.3-007.271-073-089:612.15 © Коллектив авторов, 2017

> И.Е. Николаева, О.Ю. Годоражи, Э.Г. Нуртдинова, К.А. Баширина, А.И. Тугузбаева, Р.Р. Мурсалимова, Л.Р. Сабитова КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ МЕТОДОМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ С ОЦЕНКОЙ ДИНАМИКИ СКОРОСТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВОТОКА КАРОТИДНОГО И ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОГО БАССЕЙНОВ

> > ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа

Одной из ведущих причин острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу являются гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных артерий (БЦА). Нами проведена оценка артериального кровотока каротидного и вертебробазилярного бассейнов у 35 пациентов с гемодинамически значимым от 70 до 90% односторонним стенозом внутренней сонной артерии или каротидной бифуркацией с переходом на внутреннюю сонную артерию. Целью нашего исследования явился анализ динамики скоростных показателей кровотока на экстра- и интракраниальном уровнях в результате проведения каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ). Установлено, что происходит нормализация скоростных показателей кровотока на стороне поражения не только в зоне стеноза, но и в других артериях каротидного и вертебробазилярного бассейнов, что может также служить одним из критериев успешно проведенной операции. Таким образом, КЭАЭ приводит не только к профилактике ОНМК по ишемическому типу, но и к улучшению и возвращению к нормальным значениям скоростных показателей артериального кровотока на экстра- и интракраниальном уровнях.

Ключевые слова: атеросклеротические поражения, брахиоцефальные артерии, каротидный и вертебробазилярный бассейны, гемодинамически значимый стеноз, ультразвуковое дуплексное сканирование, скоростные показатели артериального кровотока, каротидная эндартерэктомия.

I.E. Nikolaeva, O.Yu. Godorazhi, E.G. Nurtdinova, K.A. Bashirina, A.I. Tuguzbaeva, R.R. Mursalimova, L.R. Sabitova

MONITORING THE EFFECTIVENESS OF CAROTID ENDARTERECTOMY BY MEANS OF ULTRASOUND DUPLEX SCAN WITH THE ASSESSMENT OF THE DYNAMICS OF HIGH-SPEED INDICATORS OF CAROTID AND VERTEBROBASILAR BASINS BLOOD FLOW

One of the leading causes of acute impairment of cerebral circulation (AICC) by the ischemic type are hemodynamically significant stenoses of brachiocephalic arteries (BCA). We evaluated the arterial blood flow of the carotid and vertebrobasilar basins of 35 patients with hemodynamically significant (from 70 to 90%) unilateral stenosis of the internal carotid artery or carotid bifurcation with transition to the internal carotid artery. The purpose of our study was to analyze the dynamics of blood flow velocity at the extracranial and intracranial levels as a result of carotid endarterectomy (CEAE). It has been established that the normalization of blood flow velocity on the side of the lesion occurs not only in the stenosis zone, but also in other arteries of the carotid and vertebrobasilar basins, which may also serve as one of the criteria for a successful operation. Thus, CEAE not only leads to prevention of AICC by the ischemic type, but also to improvement and return to normal values of arterial blood flow velocity at extra- and intracranial levels.

Key words: atherosclerotic lesions, brachiocephalic arteries, carotid and vertebrobasilar basins, hemodynamically significant stenosis, ultrasonic duplex scanning, high-speed arterial blood flow parameters, carotid endarterectomy.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу остается одной из основных причин смерти и инвалидизации больных [18]. Хроническая ишемия головного мозга также приводит к инвалиди-

зации и снижению качества жизни пациентов. Одной из ведущих причин этой патологии являются атеросклеротические поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) и чаще всего гемодинамически значимые симптомные или

асимптомные стенозы. По данным разных авторов причиной ОНМК по ишемическому типу в 40 – 60% случаев является именно поражение экстракраниальных отделов каротидного бассейна (типичной локализацией являются каротидная бифуркация и устье внутренней сонной артерии), в 3-5 раз реже встречаются поражения интракраниальных артерий [1,2,3,8,14]. Вовремя выполненная каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) позволяет устранить гемодинамически значимый стеноз и предупредить острые и хронические нарушения со стороны головного мозга [12,13]. В данной ситуации важным моментом является своевременная диагностика стеноокклюзирующих поражений БЦА у пациентов группы риска с целью направления данной категории больных к сосудистому хирургу. Проведенные ранее исследования говорят о том, что хирургическое лечение больных с симптомными стенозами более 70% имеет преимущества перед медикаментозной терапией в плане профилактики ОНМК по ишемическому типу [1,2,4,8,17]. Основным методом диагностики данной патологии является ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС), по результатам которого оценивается степень значимости стеноза и проводится отбор пациентов для КЭАЭ [5,10].

Гемодинамически значимый стеноз приводит к изменениям артериального кровотока в сосудах шеи и головного мозга. Однако данные, полученные разными исследователями в данной области, являются противоречивыми [6,7]. В связи с этим целью нашего исследования явился анализ динамики скоростных показателей кровотока на экстра- и интракраниальном уровнях в результате проведения КЭАЭ, так как гемодинамический (скоростной) критерий является важным в оценке степени значимости стеноза в каротидном бассейне. Необходимо также изучить перераспределение кровотока между различными сосудистыми бассейнами после успешно проведенной операции. Анализировались максимальные скорости по общим и внутренним сонным артериям (ОСА и ВСА), позвоночным артериям (ПА), средним мозговым артериям (СМА) с обеих сторон.

Материал и методы

В исследование было включено 35 пациентов с гемодинамически значимым от 70 до 90% односторонним стенозом внутренней сонной артерии или каротидной бифуркацией с переходом на внутреннюю сонную артерию. Средний возраст пациентов составил 61 (51;79) год. Мужчин было 70%, женщин – 30%, средний возраст которых составил 59,5 (51;79) и 62,5 (59;77) года соответственно.

Степень стеноза БЦА определяли по диаметру согласно критериям ECST с учетом гемодинамических критериев. Особое внимание обращали также на критерии нестабильности атеросклеротической бляшки и на ее протяженность, атеросклеротические бляшки оценивали согласно классификации Steffen et al. (1989), дополненной Geroulakos et al. (1993). Скоростные показатели кровотока регистрировались до КЭАЭ и в ранние сроки после нее (4-7 дней). Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате PHILIPS iE33 (США) в положении пациентов лежа на спине после пятиминутного отдыха. Оценивали максимальную (пиковую) скорость кровотока (Vps, ЛСК, см/с) в ОСА, ВСА, ПА, СМА с обеих сторон. Исследование проводилось по общепринятой методике. Все пациенты получали стандартную терапию по поводу ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и других кардиальных заболеваний с поддержанием нормальных АД и ЧСС. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета «STATISTICA 7.0» с использованием методов непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни). Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха [11]. Статистически значимыми считались различия при р<0,05.

Результаты и обсуждение

При сравнении основной и контрольной групп пациентов были выявлены статистически значимые различия ЛСК лишь на стороне стеноза по всем исследуемым артериям: снижение пиковой скорости кровотока по ОСА и СМА на стороне поражения и ее повышение по ВСА в зоне стеноза и ПА, при сравнении одноименной контрлатеральной стороны достоверно значимых различий получено не было (табл. 1).

Таблица 1 Максимальная скорость кровотока по БЦА до КЭАЭ по сравнению с контролем

до КЭАЭ по сравнению с контролем						
Исследуемый	V ps (ЛСК)	V ps (ЛСК)				
сосуд	до КЭАЭ, см/с	контроль, см/с				
	На стороне стеноза					
OCA	50,5 (34;71) *	64,5 (61;67)				
BCA	288,5 (210;360)*	70 (65;75)				
ПА	48 (34;56)*	40 (33;54)				
CMA	40 (30;70)*	75,5 (68;90)				
На пр	отивоположной сторо	оне				
Исследуемый	V ps (ЛСК)	V ps (ЛСК)				
сосуд	до КЭАЭ, см/с	контроль, см/с				
OCA	65 (53;91)	65 (61;67)				
BCA	68 (57;92)	69,5 (67;75)				
ПА	37 (30;50)	39,5 (35;50)				
CMA	71 (52;92)	73,5 (69;92)				

^{*} Уровень значимости p<0,05 при сравнении с контролем.

Результаты сравнения групп больных до и после КЭАЭ представлены в табл. 2 и 3. В табл. 2 представлена динамика ЛСК на стороне стеноза. Скоростные показатели кровотока по ОСА на стороне гемодинамически значимого стеноза, сниженные до операции, достоверно значимо увеличивались, что, вероятно, связано с затрудненной перфузией перед выраженным стенозом до оперативного вмешательства. ЛСК по ипсилатеральной ВСА достоверно значимо снижалась, что отражает закономерную динамику успешно выполненной КЭАЭ. Максимальная скорость кровотока по ПА на стороне поражения, повышенная по сравнению с контрлатеральной стороной до операции, после КЭАЭ достоверно снижалась, и обе ЛСК были сопоставимы, что объясняется компенсацией нарушенного кровообращения в каротидном бассейне со стороны вертебробазилярного бассейна на стороне поражения. При изучении церебрального кровотока по СМА был получен достоверный рост пиковой скорости кровотока у послеоперационных пациентов. Асимметрии кровотока по сравнению с дооперационными больными по обеим СМА не наблюдалось, что также отражает эффективность проведенной КЭАЭ. Сниженную же ЛСК до операции на стороне поражения можно объяснить недостаточной компенсацией мозгового кровотока (по данным В.П. Куликова аномалии строения Виллизиева круга можно наблюдать у 50% людей) [1].

Таблица 2 Максимальная скорость кровотока по БЦА

go u noesie Restas na eropone erenosa				
Исследуемый сосуд	V ps (ЛСК) до КЭАЭ, см/с	V ps (ЛСК) после КЭАЭ, см/с		
OCA	50,5 (34;71)	62,5 (50;72) *		
BCA	288,5 (210;360)	74 (48;85) *		
ПА	48 (34;56)	35 (27;50) *		
CMA	40 (30;70)	79 (64;100) *		

^{*} Уровень значимости p<0,05 при сравнении с пациентами до проведения КЭАЭ.

При сравнении скоростных показателей кровотока по ОСА, ВСА, ПА, СМА на стороне, противоположной поражению, статистически значимых различий выявлено не было (табл. 3).

Таблица 3 Максимальная скорость кровотока по БЦА до и после КЭАЭ на противоположной стенозу стороне

Исследуемый сосуд	V ps (ЛСК)	V ps (ЛСК)
исследуемый сосуд	до КЭАЭ, см/с	после КЭАЭ, см/с
OCA	65 (53;91)	63,5 (51;75)
BCA	68 (57;92)	65,5 (56;77)
ПА	37 (30;50)	36,5 (30;50)
CMA	71 (52;92)	72,5 (53;90)

Согласно современным представлениям в патогенезе ОНМК играют роль две теории –

гемодинамическая и артерио-артериальной эмболии [3,8,15,16]. Авторы гемодинамической теории (D. Droun, 1951, E. Corday, 1953) предполагали, что гемодинамически значимый стеноз, обуславливая снижение перфузионного давления в ВСА дистальнее атеросклеротической бляшки, приводит также к его снижению и в ее конечных ветвях, в частности в СМА. Наши исследования являются подтверждением данной теории, а также результатов других исследований, в которых у пациентов с односторонним гемодинамически значимым стенозом происходит снижение скорости по СМА на стороне поражения, а при критической степени стеноза происходит включение коллатерального кровообращения [9,15]. Данные нарушения мозгового кровотока недостаточно компенсируются за счет анастомозов на интракраниальном уровне, возможно, ввиду аномалий строения, в частности Вилизиева круга. В этой ситуации при различных условиях, например при снижении артериального давления и вазодилатации, которые способны еще более усугубить нарушенный церебральный кровоток, может произойти срыв компенсаторных механизмов и развиться ОНМК по ишемическому типу [9,15].

Согласно эмболической теории учитывается критерий нестабильности атеросклеротичекой бляшки и закупорку мозговых артерий с развитием стойкой или преходящей ишемии головного мозга. Доказано, что при наличии бляшки с распадом даже при степени стеноза менее 70% в профилактике острой сосудистой катастрофы предпочтительна КЭАЭ, нежели консервативная тактика ведения пациента [2,4,16]. Обе теории учитываются при анализе атеросклеротических бляшек методом УЗДС.

Гемодинамически значимый стеноз приводит к перераспределению и компенсации артериального кровотока в сосудах шеи и головного мозга как на стороне поражения, так и на противоположной стороне ввиду существования различных анастомозов систем внутренних, наружных сонных артерий, позвоночных, подключичных артерий, а также на уровне головного мозга (Виллизиев круг и другие анастомозы). Логично предположить, что КЭАЭ - операция по предотвращению ОНМК и хронической ишемии головного мозга - приводит к нормализации нарушенного кровотока в системе сонных и позвоночных артерий. В проведенном нами исследовании было выявлено, что у пациентов с односторонним гемодинамически значимым стенозом по сравнению с контролем были достоверные различия скоростных показателей кровотока в каротидном бассейне, которые статистически достоверно компенсировались за счет вертебробазилярного бассейна на стороне поражения. После проведения КЭАЭ наблюдалась аналогичная динамика пиковой скорости кровотока, что говорит о нормализации каротидного и вертебробазилярного кровотоков как на экстра-, так и на интракраниальном уровне при отсутствии значимого стеноза и необходимости компенсировать данные нарушения. Резюмируя все вышесказанное, можно прийти к выводу, что успешно проведенная КЭАЭ обеспечивает не только профилактику ОНМК по ишемическому типу, но и улучшение и возвращение к нормальным значениям скоростных показателей артериального кровотока на экстра- и интракраниальном уровнях.

УЗДС на сегодняшний день ввиду его неинвазивности и возможности всесторонней оценки атеросклеротической бляшки является методом выбора в диагностике поражений артерий каротидного бассейна и решения вопроса об оперативном лечении. По данным разных авторов диагностическая точность этого метода в оценке стенозов сонных артерий достигает 88-98%, специфичность — 92-94% [5, 10]. Таким образом, всесторонняя оценка с использованием этого метода гемодинамически значимых симптомных и асимптомных стенозов БЦА до КЭАЭ с учетом как процента стеноза,

одним из параметров которого являются и гемодинамические критерии (ЛСК до- и в зоне стеноза), так и степени нестабильности атеросклеротической бляшки позволяет предотвратить ОНМК по ишемическому типу и хроническую ишемию головного мозга. После проведения КЭАЭ, особенно в ранние сроки до выписки больных из стационара, можно оценить успешность проведенной операции не только по отсутствию гемодинамически значимого одностороннего стеноза, но и по нормализации артериального кровотока на стороне поражения с помощью оценки скоростных показателей кровотока в каротидном бассейне на экстра- и интракраниальном уровнях и вертебробазилярном бассейне.

Выводы

- 1. УЗДС с всесторонней оценкой атеросклеротической бляшки и учетом скоростных показателей кровотока является высоко-информативным и безопасным методом оценки состояния пациентов до операции КЭАЭ.
- 2. Нормализация скоростных показателей кровотока по экстра- и интракраниальным сосудам на стороне поражения не только в зоне стеноза, но и по другим артериям каротидного и вертебробазилярного бассейнов является одним из критериев успешно проведенной КЭАЭ.

Сведения об авторах статьи:

Николаева Ирина Евгеньевна – к.м.н., главный врач ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 96. E-mail: ufa.rkc@doctorrb.ru.

Годоражи Ольга Юльевна – к.м.н., врач функциональной диагностики ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 96. E-mail: GodorazhiOlga@yandex.ru.

Нуртдинова Эльвира Гайнисламовна – к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: azanurt.mail.ru.

Баширина Ксения Андреевна – врач функциональной диагностики ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 96. E-mail: ksusha-z@inbox.ru.

Тугузбаева Алина Ириковна – врач функциональной диагностики ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 96. E-mail: tuguzbaevaai@gmail.com.

Мурсалимова Розалия Рифгатовна — врач функциональной диагностики ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 96. E-mail: ildo83@mail.ru.

Сабитова Лия Рифовна – врач функциональной диагностики ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 96. E-mail: Liyarifovna@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Куликов, В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / В.П. Куликов. М., $2011. 512\ c.$
- 2. Евдокимов, А.Г. Болезни артерий и вен /А.Г. Евдокимов. М., 2012. 256 с.
- 3. Покровский, А.В. Клиническая ангиология: руководство для врачей в 2-х т. / А.В. Покровский. М., 2004. Т. 1. 804 с.
- 4. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий М., 2013. 72 с.
- Учкин, И.Г. Роль ультразвукового дуплексного сканирования в диагностике каротидных стенозов / И.Г. Учкин, Е.С. Александрова, А.Г. Багдасарян // Consilium medicum. – 2010. – №9. – С. 38-42.
- Комплексная оценка параметров артериального и венозного кровотока у пациентов со стенозом брахиоцефальных артерий до и после операции каротидной эндартерэктомии / И.Л. Буховец [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – Том 31. – №3. – С. 44-49.
- 7. Ловрикова, М.А. Состояние артериального и венозного кровотока у больных с атеросклеротическим поражением сосудов брахиоцефального бассейна и динамика после каротидной эндартерэктомии // М.А. Ловрикова, К.В. Жмеренецкий, С.С. Рудь // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – №4. – С. 11-16.
- 8. Покровский, А.В. Клиническая ангиология / А.В. Покровский. М., 1979. 368 с.
- 9. Верещагин Н.В. Патология магистральных артерий головы и нарушения мозгового кровообращения: автореф. ... д-ра мед.наук. М., 1974. 29 с.
- Шумилина М.В. Приоритетность ультразвуковых методов диагностики в оценке состояния поверхности и разметров атеросклеротических бляшек внутренних сонных артерий / М.В. Шумилина [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1997. – №4. – с 34-39.
- 11. Гранц С. Медико-биологическая статистика, пер с англ. / С. Гланц. М., 1998. 459 с.

- 12. Ghogawala Z. The effect of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and cognitive function/ Z. Ghogawala, S. Amin Hanjani, J. Curran et al // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2013. No. 7. P. 1029–1037.
- 13. Naqvi J. Transcranial doppler ultrasound: a review of the physical principles and major applications in critical care/ J. Naqvi, K. Hooi Yap, G. Ahmad et al // Int. J. Vasc. Medicine. 2013. Vol. 2013. ID 629378.
- 14. Core J.M. Cardiovascular disease/ J.M. Core, J.E. Dalen // JAMA. 1991. Vol. 265, №23. P. 3105-3107.
- 15. Russel R. Mechanismus of transient cerebral ischemia/ R. Russel // Brit. Med. J. 1971. №1. P. 646-648.
- 16. Castaique R. Arterial occlusion in the vertebrobasilar system / R. Castaique et al. // Brain. 1973. Vol.96. P. 133-154.
- 17. Moore W.S. Guidelines for Carotid Endarterectomy / W.S. Moore et al. // Circulation. 1995. Vol.91. P. 566-579.
- 18. Kleindorfer D. Incidence and short term prognosis of transient ischemic attack in a population based study /D. Kleindorfer., P. Panagos, A. Pancioli et al. // Stroke. 2005. Vol. 36. P. 720–723.

УДК 616.12-089-036-089.168.1 © Коллектив авторов, 2017

В.В. Плечев, Р.Ю. Рисберг, И.В. Бузаев, М.Р. Бадыков, Б.А. Олейник, М.Р. Нигматуллин ПРЕДИКТОРЫ И ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа

Согласно данным литературы уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин превышает таковой среди женщин в 4,7 раза, от ишемической болезни сердца (ИБС) – в 7,2, от инфаркта миокарда – в 9,1 и от церебровасулярных болезней – в 3,4 раза. Недавние исследования установили тенденцию к снижению частоты летальных исходов вследствие острого инфаркта миокарда, что связано с широким применением реперфузионной терапии, первичного чрескожного коронарного вмешательства, антитромботической терапии и вторичных методов профилактики. Нами были выявлены корреляционные связи между показателями инструментальных исследований и осложнениями при чрескожном коронарном вмешательстве. В исследование вошли 4028 пациентов с острым коронарным синдромом, которые находились на стационарном лечении в ГБУЗ РКЦ г. Уфы в период с 2003 по 2015 гг. Всем им было проведено чрескожное коронарное вмешательство в экстренном порядке. Анализ полученных данных показал, что наиболее значимыми предикторами интраоперационных осложнений являются: фракция выброса, конечный диастолический объем, диаметр аорты, конечный систолический размер левого желудочка. Также были выявлены корреляционные связи между риском развития интраоперационных осложнений и показателями эхокардиографии.

Ключевые слова: предикторы, стеноз, эхокардиография, атеросклероз.

V.V. Plechev, R.Yu. Risberg, I.V. Buzaev, M.R. Badykov, B.A. Oleynik, M.R. Nigmatullin PREDICTORS AND FORECAST OF DEVELOPMENT OF INTRAOPERATIVE COMPLICATIONS IN PERCUTANEOUS CORONARY STENTING IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

According to the literature, the death rate from cardiovascular diseases among men exceeds that of women by 4.7 times, from coronary heart disease (CHD) - by 7.2, from myocardial infarction – by 9.1 and from cerebrovasular diseases – by 3.4 times. Recent studies have established a tendency to reduce the frequency of deaths due to acute myocardial infarction, which is associated with the widespread use of reperfusion therapy, primary percutaneous coronary intervention, antithrombotic therapy and secondary prevention methods. We identified correlation between the indicators of instrumental studies and the complications of percutaneous coronary intervention. The study included 4028 patients with acute coronary syndrome, being on inpatient treatment at the State Regional Clinical Hospital of the Republican Cardiological Centre of Ufa in the period from 2003 to 2015. All of them underwent emergent percutaneous coronary intervention. The analysis of the obtained data showed that the most significant predictors of intraoperative complications are: ejection fraction, terminal diastolic volume, aortic diameter, final systolic size of the left ventricle. Correlations between the risk of intraoperative complications and echocardiography were also revealed.

Key words: predictors, stenosis, echocardiography, atherosclerosis.

В настоящее время в Российской Федерации и во всем мире сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин инвалидизации и смертности населения [6,10,11, 14,17]. В 2012 году от болезней системы кровообращения умерло 17,5 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире [15].

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране неуклонно растет, более того, Россия занимает одно из первых мест по смертности населения от данной патологии [2,9]. В 2012 году смерт-

ность от данной группы заболеваний составляла 737,1 на 100000 населения [7,11]. Известно, что лидирующие позиции заболевания сердечно-сосудистой системы в структуре общей смертности населения занимают с 1975 года [8,17,19]. Благодаря современным достижениям в области кардиологии и кардиохирургии в последние годы в нашей стране отмечается снижение уровня смертности от болезней системы кровообращения, однако этот показатель на 100000 населения в Российской Федерации существенно выше, чем в странах Евросоюза [17].

В настоящее время для лечения ишемической болезни сердца используются медикаментозная терапия, аортокоронарное шунтирование и эндоваскулярные вмешательства [12]. На сегодняшний день хирургическое лечение ишемической болезни сердца признано одним из наиболее эффективных методов [3,13,18]. В современной клинической практике эндоваскулярные методы лечения ишемической болезни сердца относятся к приоритетным [14].

Технический прорыв в области коронарной ангиопластики сделал данную процедуру рутинной и безопасной для пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. Риск летального исхода в ходе этой процедуры у стабильных пациентов не превышает 0,5% [5].

С каждым днем не только увеличивается количество проведенных чрескожных коронарных вмешательств, но и расширяются показания для них [16]. В настоящее время чрескожные коронарные вмешательства проводят при многососудистом поражении, сниженной сократительной способности левого желудочка, у пациентов в стабильном состоянии и при наличии острого коронарного синдрома [1].

Но очевидные успехи современной интервенционной кардиологии и ангиологии в лечении больных ишемической болезнью сердца омрачаются возникновением различного рода осложнений, делая проблему безопасности проводимых вмешательств чрезвычайно актуальной. По данным Х.Г. Фозилова (2011) общая частота осложнений чрескожных коронарных вмешательств составляет 4,35%. При этом чаще всего возникают специфические осложнения, составляющие 3,0%, в 0,71% случаев встречаются нарушения ритма сердца, еще реже осложнения, связанные с местом доступа и гемостазом (0,52%), и осложнения, связанные с поражением других органов и систем (0,12%) [11].

Таким образом, возникающие на фоне чрескожных коронарных вмешательств осложнения могут существенно снижать их эффективность. Работ, посвященных этой проблеме, мало, данный вопрос исследован недостаточно, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований с целью выявления факторов риска, а также разработки профилактических и лечебных мероприятий, направленных на борьбу с осложнениями чрескожных коронарных вмешательств.

Цель исследования – провести анализ и выявить предикторы осложнений при чрескожном коронарном вмешательстве у больных с острым коронарным синдромом.

Материал и методы

В исследование вошли 4028 пациентов с острым коронарным синдромом, которые находились на стационарном лечении в ГБУЗ РКЦ г. Уфы в период с 2003 по 2015 гг. Всем им в экстренном порядке было проведено чрескожное коронарное вмешательство.

Контрольными точками исследования были госпитализация и обследование (повторная коронарная ангиография (КАГ)) через 1, 6 и 12 месяцев, 3 года и 5 лет после оперативного вмешательства.

Всем пациентам проводили ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и АД по Холтеру, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическую когерентную томографию, МРТ, МСКТ, коронарографию, эхокардиографию. Также выполнялись забор венозной крови для определения лабораторных показателей, степени деструкции кардиомиоцитов (миоглобин, КФК-МВ, тропонины I и Т), показателей свертывающей и противосвертывающей системы крови (фибриноген, МНО, АЧТВ).

Проводили статистическую обработку результатов: пакеты программы "Excel Windows XP", медицинская статистика «Statistica 6.0», SPSS 16.0 Для детального изучения предикторов и разработки модели прогноза развития наиболее частого осложнения в интраоперационном периоде — синдрома «no-reflow» — был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривых и анализом площади под кривыми (AUC).

Результаты и обсуждение

Интраоперационные осложнения наблюдались у 1159 (28,8%) пациентов из 4028 прооперированных в экстренном порядке (табл. 1).

Таблица 1 Частота интраоперационных осложнений при экстренных операциях

iipii one ipeiiiibii oiiepuigiiiii				
Осложнение	Количество пациентов (n=4028)			
	абс.	%		
Диссекция коронарной артерии	129	3,2		
Синдром «no-reflow»	956	23,7		
Нарушение ритма сердца	74	1,8		

Среди осложнений ведущее место занимало развитие синдрома «no-reflow» – 82,5% случаев, на втором месте находилась диссекция коронарной артерии – 11,1%, на третьем – нарушение ритма сердца – 6,4%.

Корреляционный анализ позволил выявить взаимосвязь риска развития осложнения и данных эхокардиографии, а также показателей лабораторных исследований (табл. 2 и 3). Установлено также, что риск развития синдрома «no-reflow» при экстренных оператив-

ных вмешательствах выше у пациентов молодого возраста (G=0,18, p=0,000001) и женского пола (G=0,25, p=0,000001). У пациентов с синдромом «по-reflow» чаще отмечается корреляционная связь с количественными параметрами эхокардиографии, чем у пациентов с другими осложнениями (табл. 2). Однако при всех вариантах осложнений выявлена корреляционная связь с общей длиной и количеством установленных стентов: более слабая связь в группе пациентов с нарушением ритма (G=0,47, p=0,000004 и G=0,39, p=0,018), сильная – в группе пациентов с диссекцией коро-

нарной артерии (G=0,68, p=0,000001 и G=0,29, p=0,000024 соответственно),самая сильная – в группе пациентов с синдромом «no-reflow» (G=1,0, p=0,000001 и G=0,91, p=0,0000001), в которой также установлена связь и с диаметром стента (G=0,99, p=0,0000001). Таким образом, риск диссекции коронарной артерии возрастает при установке длинных стентов в большом количестве, риск нарушений ритма – при установке единичных длинных стентов, риск синдрома «no-reflow» – при установке большого количества коротких широких стентов.

Результаты корреляционного анализа риска развития интраоперационных осложнений и данных эхокардиографии (представлены значения коэффициента Гамма (G) при p<0.05

Таблица 2

Показатель	Синдром «no-reflow»	Диссекция коронарной артерии	Нарушение ритма	
Гипертрофия миокарда ЛЖ	0,25	0,27	-	
Митральная регургитация	0,30	0,22	-	
Асинергия нижней стенки ЛЖ	0,66	0,27	-	
Расширение легочной артерии	0,46	-	-	
Увеличение камер сердца	0,40	-	-	
Сократительная функция ЛЖ	0,46	-	-	
Трикуспидальная регургитация	0,55	-	-	
Атеросклероз БЦА	0,38	0,19	0,24	
Уплотнение интимы	0,40	0,42		
Кальциноз КИМ	-	0,71	0,35	
Конечный диастолический объем, мл	0,14	-	-	
Правое предсердие	0,09	0,32	-	
Ударный объем, мл	0,08	-	-	
ФУ, %	0,15	-	-	
Фракция выброса, %	0,21	-	-	
Левое предсердие, см	0,13	-	-	
Аорта, см	0,14	-	-	
Правый желудочек, см	1	-	0,21	
Конечный систолический объем, см	0,22	-	-	
Комплекс интима-медиа	0,33	-	-	

Таблица 3 Результаты корреляционного анализа риска развития интраоперационных осложнений и показателей лабораторных исследований (представлены значения коэффициента Гамма (G) при p<0,05

Показатель	Синдром «no-reflow»	Диссекция коронарной артерии	Нарушение ритма
КФК-МВ, ед	0,16	0,13	
КФК, ед	0,14	-	0,29
ЛДГ, ед.	0,18	0,18	-
АлАТ, ед	0,10	0,21	-
АсАТ, ед	0,21	0,22	-
Креатинин	0,14	-	0,21
Холестерин, ммоль/л	0,08	0,17	-
ЛПВП,ммоль/л	0,19	0,13	-
Фибриноген, г/л	0,11	-	-
Фибринолитическая активность, мин		0,12	-
ПТИ, %	0,09	0,15	-
MHO	0,09	0,20	-
АЧТВ, с	0,08	-	-

Для детального изучения предикторов и разработки модели прогноза развития наиболее частого осложнения в интраоперационном периоде – синдрома «по-reflow» – был проведен ROC-анализ. ROC-анализ с построением ROC-кривых и анализом площади под кривыми (AUC) позволил установить, что наиболее значимыми параметрами для построения модели прогноза являются возраст пациентов и такие показатели эхокардиографии, как конечный систолический и диастолический раз-

меры левого желудочка и комплекс интимамедиа, а также показатели креатинина и липидного спектра (рис. 1 и 2, табл. 4). Наибольшей чувствительностью обладали показатели конечного систолического и диастолического размеров левого желудочка, а наибольшей специфичностью – комплекс интима-медиа. Наименьшей чувствительностью обладает показатель ЛПВП, а специфичностью – конечный систолический и диастолический размеры.

Таблица 4

46,2 (42,5; 50)

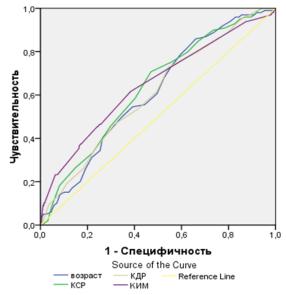


Рис. 1. ROC-кривая, построенная при анализе чувствительности и специфичности показателей эхокардиографии у пациентов с синдромом «no-reflow»

Показатель

Возраст, год

КСР, см

КДР, см

Креатинин

ЛПВП, моль/л

КИМ

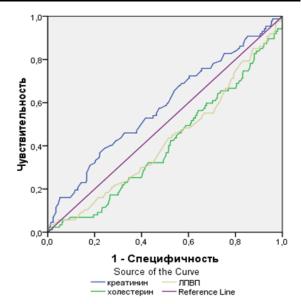


Рис. 2. ROC-кривая, построенная при анализе чувствительности и специфичности лабораторных показателей у пациентов с синдромом «no-reflow»

Результаты ROC-анализа для выявленных предикторов развития синдрома «no-reflow»

0,033

во время операции экстренного стентирования коронарных сосудов **AUC (ДИ)** p-level Чувствительность (ДИ) % Специфичность (ДИ) % 0,610 (0,551; 0,67) 0.001 54,9 (43,8; 66) 52,4 (41,8; 63,0) 0,633 (0,574; 0,693) 0.0001 70,3 (57,5; 83,2) 37,3 (24,5; 50) 0,605 (0,544; 0,667) 0.001 66,3 (52,3; 80,3) 39,9 (25,9; 54) 0,647 (0,583; 0,711) 61,6 (46,9; 76,4) 0.0001 48,5 (35,3; 61,7) 0,581 (0,512; 0,650) 44,7 (39,1; 50,2) 0.02 61,5 (56,3; 66,8) Холестерин, ммоль/л 44,7 (39,1; 50,2) 0,408 (0,342; 0,474) 0.008 61,5 (56,3; 66,8)

45,2 (41,4; 48,9)

Разделив исходы на два возможных (бинарный признак): развитие осложнения и его отсутствие для составления прогноза нами была использована бинарная логистическая регрессия. На основе результатов логистической регрессии непрерывных признаков была построена прогностическая модель вероятности развития синдрома «no-reflow» во время экстренной операции чрескожного стентирования коронарных сосудов (табл. 4). Детальное изучение каждого параметра (табл. 5) позволило выделить наиболее значимый предиктор для прогноза развития риска синдрома «no-reflow» - показатель комплекса интимамедиа по данным эхокардиографии, который является параметром с наибольшей AUC.

0,426 (0,358; 0,493)

Вероятность (р) развития синдрома «noreflow» во время операции чрескожного стентирования коронарных сосудов на основании этой модели прогноза составляет:

$$p=1/(1+e^{KUM\times 5,3-4,3})$$
,

где е - основание натурального логарифма, математическая константа, равная примерно 2,718.

Чем ближе значение к 1, тем выше риск данного послеоперационного осложнения. Для удобства можно полученное значение умножить на 100%. Так, например, при КИМ=0,8 вероятность развития синдрома «no-reflow» составляет 51,5%, при КИМ=1,1-18%.

Модель прогноза вероятности развития синдрома «no-reflow» во время операции экстренного чрескожного стентирования коронарных сосудов на основе показателя комплекса интима-медиа с использованием ультразвукового дуплексного сканирования

Признак	Показатели анализа						
признак	В (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	df	Sig. (значимость)			
КИМ	5,3	1,6	1	0,001			
Constant	-4,3	1,5	1	0,005			
	Chi-sq=12,8 df=1 p<0,0001						
	Корректность предсказания: 71,4%						

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что осложнения при экстренном стентировании коронарных сосудов сердца возникли в 35,8% случаев. Среди осложнений при экстренных операциях чрескожного стентирования коронарных сосудов преобладали интраоперационные, в частности развитие синдрома «no-reflow». Показано, что риск диссекции коронарной артерии возрастает при установке длинных стентов в большом количестве, риск нарушений ритма - при установке единичных длинных стентов, риск синдрома «no-reflow» - при установке большого количества коротких широких стентов. Установлены корреляционные связи риска развития интраоперационных осложнений с показателями эхокардиографии и в меньшей степени с результатами лабораторных исследований. Так, для прогнозирования риска развития синдрома «no-reflow» по результатам ROC-анализа наиболее значимыми предикторами являются: возраст пациентов, конечные систолический и диастолический размеры левого желудочка и комплекс интима-медиа, а также показатели креатинина и липидного спектра. Наибольшей чувствительностью обладают показатели конечного систолического и диастолического размеров левого желудочка, а наибольшей специфичностью – комплекс интима-медиа. Наименьшей чувствительностью обладает показатель ЛПВП, а специфичностью – конечный систолический и диастолический размеры. С помощью метода бинарной логистической регрессии на основании показателя комплекса интима-медиа удалось построить модель прогноза риска развития синдрома «no-reflow», которая в 71,4% случаев обеспечивает точность предсказания.

Выводы

- 1. При выполнении экстренного чрескожного коронарного вмешательства наиболее частым интраоперационым осложнением является синдром «no-reflow».
- 2. Установлены корреляционные связи риска развития интраоперационных осложнений с показателями эхокардиографии.
- 3. Модель прогноза риска развития синдрома «no-reflow», построенная на основании показателя комплекса интима-медиа, обеспечивает точность предсказания в 71,4% случаев.

Сведения об авторах статьи:

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Белоносов, Д.А. Особенности воспалительного процесса при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца: патофизиологические механизмы и терапевтические подходы (обзор литературы) / Д.А. Белоносов, А.Ю. Лебедева, И.Г. Гордеев // Вестник РГМУ. 2013. № 4. С. 5-9.
- Вершинина, Е.О. Ближайшие и отдаленные результаты плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях в зависимости от нарушений углеводного обмена / Е.О. Вершинина, А.Н. Репин, Т.Р. Рябова // Сибирский медицинский журнал. 2013. Т. 28, № 4. С. 28-35.
- 3. Гагаркина, Л.С. Значение некоторых клинико-лабораторных показателей в прогнозировании рестенозов у больных с хронической коронарной недостаточностью после ангиопластики со стентированием / Л.С. Гагаркина, В.В. Горбунов, С.Ю. Царенюк // Забайкальский медицинский вестник. 2013. № 3. С. 100-106.
- 4. Гаскина, А.А. Распространенность, предикторы развития и исходы контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством / А.А. Гаскина, В.В. Майсков, И.А. Мерай // Кардиология. 2015. Т. 7, № 4. С. 43-52.
- Григорян, М.В. Прогностическое значение реактивности тромбоцитов, маркеров воспаления и генотипирования у больных ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства / М.В. Григорян, М.Н. Рябинина, Н.И. Булаева // Креативная кардиология. – 2014. – № 4. – С. 28-43.
- 6. Гудкова, Р.Г. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Р.Г. Гудкова // Сердечно-сосудистая хирургия / под ред. Л.А. Бокерия. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2009. С. 30-41.
- Демографический ежегодник России 2013: стат. сб. М.: Росстат, 2014. 543 с.
- 8. Демографический ежегодник России 2010: стат. cб. M.: Росстат, 2010. 525 с.
- 9. Коваленко, И.Б. Эндоваскулярное лечение пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: этапы развития, проблемы и пути их решения / И.Б. Коваленко, М.В. Судаков, Н.И. Жернакова // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2011. Т. 99, № 4. С. 24-29.
- 10. Кузнецова, И.Э. Чрескожные коронарные вмешательства с использованием лекарственных стентов: прошлое, настоящее и будущее (обзор данных литературы) / И.Э. Кузнецова, Н.В. Церетели, О.Е. Сухоруков // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2013. № 32. С. 45-50.
- 11. Фозилов, Х.Г. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств, профилактика и их лечение: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2011. 24с.
- 12. Мирхазанова, Л.Р. Эффективность коронарного стентирования и консервативной терапии у больных пожилого и старческого возраста: результаты длительного проспективного наблюдения / Л.Р. Мирхазанова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7, № 6. С. 708-712.

- 13. Показатели окислительно-восстановительной системы и минерального обмена у пациентов с ИБС после чрескожного коронарного вмешательства / М. Бенхамед [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014. № 3. С 108-111
- Прогнозирование риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования у пациентов с ожирением / Н.Г. Веселовская [и др.] // Сердце. 2013. Т. 12, № 5. С. 305-310.
- 15. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень. 2015. № 317. URL: who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/.
- 16. Березовская, Г.А. Фибронектин фактор риска или защиты после интракоронарного стентирования? / Г.А. Березовская, М.А. Карпенко, Н.Н. Петрищев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013. Т. 12, № 4. С. 12-19.
- 17. Шальнова, С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах российской федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова, А.О. Конради // Российский кардиологический журнал. 2012. Т. 97, № 5. С. 6-11.
- 18. Ярбеков, Р.Р. Ближайшая и отдаленная эффективность чрескожного коронарного вмешательства у больных ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий и сахарным диабетом II типа / Р.Р. Ярбеков, Н.А. Чигогидзе, И.Ю. Сигаев // Анналы хирургии. 2014. № 5. С. 21-26.
- Roger, V.L. Heart Disease and Stroke Statistics 2012 / V.L. Roger, A.S. Go, D.M. Lloyd-Jones // Circulation. 2012. Vol. 125, № 1. P. 451.

УДК 616.12-007-053.2-0.89-0.36.85 © Т.Б. Хайретдинова, А.Р. Хабибуллина, 2017

Т.Б. Хайретдинова, А.Р. Хабибуллина

РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНУЮ КОРРЕКЦИЮ СЕПТАЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

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

Целью исследования явилась оценка реабилитационного потенциала детей с септальными врожденными пороками сердца (после радикальной коррекции в раннем возрасте) в отдаленном периоде в условиях санатория. В исследовании участвовало 35 детей, поступивших на лечение в отделение медицинской реабилитации санатория. Средний возраст детей на момент исследования составил 8,6±3,2 года.

Реабилитационный потенциал у детей с септальными врожденными пороками сердца (после радикальной коррекции в раннем возрасте) в отдаленном периоде в условиях санатория оценивался по следующим показателям: двойное произведение в покое, жизненная ёмкость лёгких, наличие отклонений вегетативного статуса (по данным клиноортостатической пробы), реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку, уровень внимания и тревожности. Направленные реабилитационные мероприятия позволили достичь хороших результатов восстановительного лечения.

После проведения лечения уменьшение жалоб и улучшение самочувствия отмечены у всех детей (р<0,001). Исследование жизненной ёмкости легких показало, что данный показатель вырос с 1200 мл при поступлении в отделение до 1400 мл после лечения (р<0,001). Результаты пробы с дозированной физической нагрузкой (ДФН) были оценены в динамике. Установлено, что показатель ЧСС на первой минуте восстановительного периода в результате проведенного лечения стал значимо ниже (р<0,001) и составил 115 уд/мин. Показатель систолического артериального давления (САД) в ответ на нагрузку по сравнению с исходными данными (99 мм рт. ст.) вырос и составил 102 мм рт. ст. (р=0,002). Изучение психических аспектов здоровья детей показало наличие изменений как в когнитивной, так и в эмоциональной сфере. Под воздействием реабилитационного лечения наблюдалось значимое улучшение уровня внимания (р=0,0030) и снижение тревожности (р<0,001).

Ключевые слова: дети, врожденный порок сердца, реабилитация.

T.B. Khairetdinova, A.R. Khabibullina

REHABILITATION POTENTIAL OF CHILDREN AFTER RADICAL CORRECTION OF SEPTAL CONGENITAL HEART DISEASE

This study aimed to evaluate rehabilitation potential of children with ceptal congenital heart disease (after radical correction at an early age) in the long-term under sanatorium conditions. The investigation included 35 children admitted for treatment to the department of medical rehabilitation. The average age was 8,6±3,2 years.

Rehabilitation potential in children with septal congenital heart defects (after radical correction at an early age) in the long-term period under sanatorium conditions was determined by: the level of the double product at rest, vital capacity of the lungs, the presence of vegetative status deviations (according to the clinoortostatic test), reaction of cardiovascular system tor physical exertion, levels of attention and anxiety. Directed rehabilitation measures allowed to achieve good results of restorative treatment.

After the treatment, a reduction in complaints and improvement in well-being was noted in all children (p <0.001). The study of the vital capacity of the lungs showed that it had increased from 1200ml at the admission to the department to 1400ml after the treatment (p <0.001). The sample with DPS was evaluated in dynamics. It was established that the heart rate in the first minute of the recovery period was significantly lower than for the treatment (p <0.001) and was 115 bpm. The SBP in response to the load increased in comparison with the initial data of 99 mm Hg and was 102 mm Hg (p = 0.002). The study of the mental aspects of children's health showed the presence of changes in both cognitive and emotional spheres. Under the influence of rehabilitation treatment there was a significant improvement in the level of attention (p = 0.0030) and a decrease in anxiety (p <0.001).

Key words: children, congenital heart disease, rehabilitation.

Согласно «Национальной стратегии действий в интересах детей» Российской Федерации (2012 г.) большую роль в восстановлении здоровья, уменьшении инвалидизации и повышении качества жизни играет эффек-

тивная реабилитация детей с различными заболеваниями.

Распространенность врожденных пороков сердца (ВПС) по данным литературы составляет 6-10случаев на 1000 новорожденных.

Одним из них самых часто встречающихся врожденных пороков является дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Данный порок характеризуется наличием тяжелой сердечной недостаточности и развитием легочной гипертензии, что определяет необходимость ранней хирургической коррекции. Кардиохирургическая помощь позволяет улучшить функциональное состояние организма ребенка. Однако даже после операции у таких детей выявляются морфофункциональизменения со стороны сердечнососудистой системы, нарушения физического и нервно-психического развития, снижение резистентности [1-5].

Комплексное восстановительное лечение позволяет минимизировать последствия ВПС и воздействия интраоперационных агрессивных факторов (искусственные кровообращение и вентиляция легких, наркоз), а также предотвратить нарушение развития детей и снизить риск инвалидизации [6].

Санаторный этап имеет большое значение в реабилитации, поскольку позволяет осуществить комплексный подход в лечении с учетом биопсихо-физиологических параметров здоровья детей [7]. Определение реабилитационного потенциала и его динамика играют существенную роль в оценке эффективности проводимого лечения. Реабилитационный потенциал детей с ВПС определяется по результатам комплекса исследований, включаопределение состояния сердечнососудистой системы, морфологических параметров, функциональных резервов организма путем проведения проб на дозированную физическую нагрузку, психоэмоционального состояния ребенка. Стандартизированный подход к оценке эффективности восстановительного лечения на данном этапе у детей после радикальной коррекции ВПС не разработан [8]. Ряд исследователей отмечают, что в результате реабилитационной программы у пациентов происходит улучшение переносимости физических нагрузок, увеличение пиковой величины потребления кислорода при нагрузке, повышение мощности выполненной работы, улучшение параметров роста и массы тела, улучшение процессов метаболизма в миокарде [9, 10]. Особенно важным являются разработка методов оценки реабилитационного потенциала и мониторинг эффективности реабилитации детей в грудном возрасте после радикальной коррекции ВПС [11-13].

Цель исследования – оценить реабилитационный потенциал детей с септальными врожденными пороками сердца (после ради-

кальной коррекции в раннем возрасте) в отдаленном периоде в условиях санатория.

Материал и методы

Находившиеся под нашим наблюдением 80 детей прошли первые два этапа реабилитации в стационаре в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии и кардиохирургического (детского) отделения. Однако для продолжения восстановительного лечения необходим был третий (санаторный) этап, в связи с чем 35 детей поступили в отделение реабилитации санатория.

На момент исследования средний возраст детей, прошедших третий этап реабилитации, составил 8,6±3,2 года. Мальчиков было 45,7 % (16 человек), девочек – 54,3% (19 человек). Хорошие результаты хирургической коррекции ВПС были подтверждены клиническими и инструментальными данными. При поступлении в отделение реабилитации у большей части детей признаков сердечной недостаточности не было, у 8 (22,9%) детей наблюдалась сердечная недостаточность первого функционального класса по NYHA, у 2 (5,7%) – второго в связи с наличием аортальной недостаточности у одной девочки и реканализациии ДМЖП (0,2 см) у другой. У двоих детей был установлен электрокардиостимулятор.

Методы исследования включали: клиническое обследование с комплексной оценкой физического развития, изучение состояния сердечно-сосудистой системы и психоэмоционального статуса.

Комплексная оценка физического развития включала антропометрию (весоростовые показатели с расчетом индекса Кетле) и изучение функциональных показателей (жизненная ёмкость легких, кистевая сила).

Состояния сердечно-сосудистой системы оценивалось по основным параметрам: частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление, данные электрокардиографии (ЭКГ) и пульсоксиметрии. Для оценки вегетативного обеспечения и функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы (ССС) ребенка была проведена клиноортостатическая проба (КОП). Тест с дозированной физической нагрузкой (ДФН) применен для оценки реакции ССС на нагрузку, как показатель адаптации.

Важное значение в адаптации и реабилитации имеет состояние психического здоровья детей. Мы провели изучение показателей их внимания, памяти и эмоционального состояния. Для изучения внимания применялись таблицы Шульте, оценивалась эффек-

тивность работы (среднее время, затраченное на зачеркивание цифр в пяти таблицах). Память изучалась по методике запоминания десяти слов, подобранных в зависимости от возраста. Эмоциональное состояние детей определялось по методике Люшера, заключающейся в расположении цветов по принципу предпочтительности.

Комплекс реабилитационных мероприятий был составлен с учетом результатов исследования на основе утвержденных рекомендаций и стандартов. Восстановительное лечение проводилось под наблюдением педиатра, детского кардиолога, медицинского психолога, врача по лечебной физкультуре и педагога. В санатории была организована работа с родителями детей. Проводились образовательные занятия для активного привлечения их к участию в лечении, по формированию активной позиции в отношении здоровья, особенностям воспитания детей, обучению методикам проведения массажа, артикуляционной гимнастике, лечебной физической культуре со своими детьми.

В среднем время пребывания пациента в реабилитационном отделении составило 18±2 дня.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерных программ STATISTICA 10.0 и Microsoft Excel. Нормальность распределения определялась

графически с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Изучение выборки проводилось при нормальном распределении с указанием среднего и стандартного отклонения, при отличном от нормального - медианы (25-й; 75-й перцентили). Статистическая значимость различия признаков в сравниваемых группах при условиях нормального распределения признака и достаточного объема выборки измерялась по критерию Стьюдента для независимых выборок в модификации, позволяющей учесть неравенство дисперсий, в случае отличного от нормального распределения или малого объема выборки - с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни с поправкой Йетса. Значимость различий до и после лечения определялась по критерию Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что основными жалобами детей, оперированных по поводу ВПС, при поступлении в санаторий были учащение сердцебиения (94,3%), повышенная утомляемость (100%), потливость (85,7%), головные боли (100%), головокружения (71,4%), нарушения сна (68,6%), метеозависимость (37,1%). Количество жалоб на одного ребенка составило 4,7±0,5. После проведения лечения уменьшение жалоб и улучшение самочувствия отмечены у всех детей (р<0,001) (рис. 1).

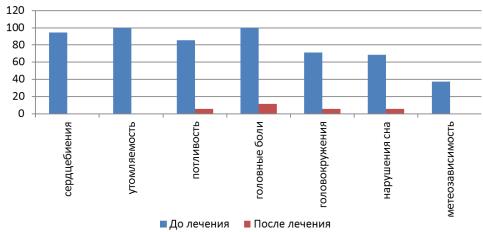


Рис. 1. Динамика астеновегетативных проявлений у детей с корригированным ВПС в динамике восстановительного лечения в условиях санатория

Уровень физического развития у 34 детей был в пределах средних возрастных значений, у одного ребенка – низкий. После проведения комплекса реабилитационных мероприятий прибавка массы тела у детей составила 0,3 кг (0,3; 0,4). Значимых изменений по индексу массы тела не произошло.

Исследование жизненной ёмкости легких (ЖЕЛ) методом спирометрии показало улучшение показателей с 1200 мл (600; 1300) при поступлении в отделение до 1400 мл (800; 1400) после лечения (p<0,001). Отмечено увеличение силы кистей рук, правой – 11,5 (6,0; 15,0) ДАН и левой 11,5 (6,0; 14,0) ДАН). Однако значимых различий по данным динамометрии получено не было.

Пульсоксиметрия не выявила изменений в содержании кислорода в артериальной крови у детей, то есть соответствовала пределам от 95 до 100%.

Функциональное исследование ССС показало нормализацию ЧСС в покое, которое составило 84 уд/мин (76 уд/мин; 98 уд/мин) (р<0,001). Значимых изменений артериального давления в покое не выявлено, уменьшился индекс двойного произведения (ДП), который рассчитывается как произведение ЧСС на САД, умноженное на 10⁻². ДП является показателем энергопотенциала в покое (табл. 1).

Полученные данные отразили положительную тенденцию параметров гемодинамики в покое. Таким образом, проведенное вос-

становительное лечение привело к улучшению функциональных резервов ССС.

Анализ результатов клиноортостатической пробы (КОП) детей в ходе восстановительного лечения показал положительную динамику показателей вегетативного статуса. ЧСС стоя исходно была 99 уд/мин (88; 112), повторно составила 98 уд/мин (85; 108) (р=0,002). Наиболее частым типом вегетативной реактивности после лечения стал нормотонический вариант в 68% случаев (р=0,0019) (рис. 2).

Таблица 1 Данные функционального исследования сердечно-сосудистой системы в покое до и после восстановительного лечения в условиях санатория, Ме (25-й; 75-й)

Показатель	До лечения	После лечения	T	P
ЧСС, уд/ мин	91 (85;100)	84 (76; 98)	3,910	< 0,001
САД, мм рт. ст.	96 (94; 101)	96 (94; 106)	0,544	0,586
ДАД, мм рт. ст.	57 (53; 64)	58 (53; 64)	1,095	0,274
ЛП	90.1 (81.8: 101.2)	81.8 (77: 94.9)	4.197	< 0.001

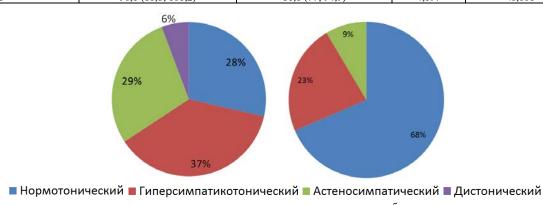


Рис. 2. Результаты клиноортостатической пробы до (a) и после восстановительного лечения (б) в условиях санатория у детей с корригированным ВПС

Проба с ДФН была оценена в динамике, установлено, что ЧСС на первой минуте восстановительного периода стала значимо ниже, чем до проведенного лечения (p<0,001), и составила 115 уд/мин (94 уд/мин; 118 уд/мин). Показатель САД в ответ на нагрузку возрос по сравнению с исходными данными с 99 мм рт. ст. (94 мм рт. ст.; 106 мм рт. ст.) до 102 мм рт. ст. (97 мм рт. ст.; 110 мм рт. ст.) (p=0,002). Показатели в восстановительный период после

нагрузки ни у одного ребенка не превысили допустимых значений. Таким образом, адаптация ССС к физической нагрузке до лечения происходила за счет увеличения ЧСС без ожидаемого повышения ударного объема сердца.

В ходе восстановительного лечения было установлено, что по комплексу показателей гемодинамики при проведении пробы с ДФН количество детей с нормотоническим типом реакции значимо увеличилось (рис. 3).

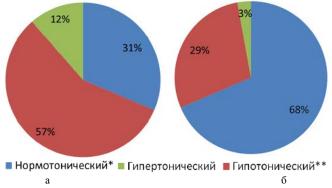


Рис. 3. Типы реакции сердечно-сосудистой системы при проведении теста с дозированной физической нагрузкой до (а) и после восстановительного лечения (б) в условиях санатория у детей с корригированным ВПС:

* – различия статистически значимы p=0,004; ** – различия статистически значимы p=0,029

Таблица 2

Изучение психических аспектов здоровья детей показало наличие изменений как в когнитивной, так и в эмоциональной сфере. До лечения уровень внимания по показателю эффективности реакции (ЭР), расцененный как достаточный (3-5 баллов), был установлен у менее половины детей с корригированными ВПС. Для исследования процессов памяти была применена методика запоминания десяти слов. В норме число слов, воспроизводимых испытуемым, должно быть 7 и более. У 65% детей было выявлено снижение памяти. С по-

мощью выбора цветового ряда при проведении теста Люшера было изучено эмоциональное состояние исследуемых детей. По данным исследования на момент поступления в реабилитационное отделение состояние детей с корригированным ВПС в большинстве случаев характеризуется тревожностью и сниженной эмоциональной устойчивостью. Под воздействием реабилитационного лечения у детей, оперированных по поводу ДМЖП, отмечены значимое улучшение уровня внимания и снижение тревожности (табл. 2).

Данные исследования психоэмоционального статуса детей с корригированным ВПС до и после восстановительного лечения в условиях санатория, %

Показатель	Наличие о	этклонений	Без откл				
Показатель	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	Р		
Внимание	68,6	40,0	31,4	60,0	0,030		
Память	65,7	40,0	34,3	60,0	0,055		
Эмоциональная устойчивость	62,9	48,6	37,1	51,4	0,335		
Тревожность	85,7	28,6	14,3	71,4	< 0,001		

Выводы

- 1. Здоровье детей в отдаленном периоде после оперативного лечения септальных ВПС в раннем возрасте характеризуется астено-вегетативными и психоэмоциональными нарушениями, а также функциональными нарушениями со стороны дыхательной системы и вегетативного статуса.
- 2. Реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку у детей в отдаленном периоде после оперативного лечения септальных ВПС в раннем возрасте характеризуется неблагоприятными типами у большинства детей.
- 3. Наиболее динамичными показателями здоровья, отражающими реабилитационный потенциал у детей с септальными врожденными пороками сердца (после радикальной коррекции в раннем возрасте) в отдаленном периоде в условиях санатория явились: индекс двойного произведения в покое (р<0,001), жизненная ёмкость лёгких (р<0,001), вегетативный статус (р=0,0019), реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку (р=0,004), уровень внимания (р=0,030) и тревожности (р<0,001).

Сведения об авторах статьи:

Хайретдинова Татьяна Борисовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: doctor-76@mail.ru.

Хабибуллина Алия Рашитовна – аспирант кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aliyarkhab@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Бокерия, Л.А. Организационное планирование третьего этапа реабилитации детей с врожденными пороками сердца различных возрастных групп / Л.А. Бокерия, Е.Б. Милиевская, С.М. Крупянко, М.Н. Неведрова //Менеджер здравоохранения. 2015. № 9. С 20.27
- 2. Мутафьян, О.А. Врожденные пороки сердца у детей. СПб.: Невский диалект, 2002. 331 с.
- 3. Проблема аритмий и ВПС у детей в отдаленном послеоперационном периоде / А.С. Сенаторова [и др.] // Тез. докл. междунар. конгресса «Кардиостим-2000». СПб., 2000. С. 111.
- 4. Электрофизиологические особенности проводящей системы сердца у детей с послеоперационными нарушениями АВ-проводимости и синусного узла / Е.Е. Литасова [и др.] // Тез. докл. междунар. конгресса «Кардиостим-2000». СПб., 2000. С. 126.
- Нервно-психическое развитие детей раннего возраста после коррекции септальных пороков сердца / Т.Б. Хайретдинова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – № 2. – С.23-26.
- 6. Намазова-Баранова Л.С. Современные принципы восстановительного лечения у детей с перинатальной патологией / Л.С. Намазова-Баранова, Г.В. Яцык, Т.В. Турти // XVII съезд педиатров с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2014.
- 7. Разноуровневая система оказания комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией и детяминвалидам / А.А. Баранов [и др.]: методические рекомендации. – М.: НЦЗД РАМН, 2012. – 29 с.
- Неведрова, М.Н. Проблемы кардиореабилитации детей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН //Сердечно-сосудистые заболевания. 2014. № 15(3). С. 28-39.
- Rhodes, J. Impact of cardiac rehabilitation on the exercise function of children with serious congenital heart disease/ J. Rhodes [et al.]//Pediatrics. Dec. 1, 2005. Vol. 116, No 6. P. 1339-1345.
- 10. Результаты физической реабилитации больных с врожденными пороками сердца в отдаленном периоде после операции / В.Т. Селиваненко [и др.] // Cardiocoматика. 2013. № 1. С. 87-88.
- 11. Кассирский, Г.И. Клинико-функциональная оценка состояния пациентов в отдаленные сроки после хирургического лечения дефекта межжелудочковой перегородки и открытого артериального протока, осложненных легочной гипертензией, и тетрады

- фалло, выполненной в раннем детском возрасте / Г.И. Кассирский, Е.Л. Аксенова, М.Н. Неведрова // Детские болезни сердца и сосудов. -2008. -№ 2. C. 38-44.
- 12. Черкасов, Н.В. Реабилитация детей после кардиохирургической коррекции ВПС / Н.В. Черкасов, Т.Н. Доронина, Т.И. Балашова // Астраханский медицинский журнал. 2008. № 3. С. 88-94.
- 13. Кассирский, Г.И. Значение сопоставления клинико-функционального состояния и качества жизни на примере пациентов после хирургической коррекции открытого артериального протока или дефекта межжелудочковой перегородки, осложненных легочной гипертензией / Г.И. Кассирский, М.Н. Неведрова // Cardiocoматика. 2011. № 4. С. 66-71.

УДК 616.33-002.44-005.1-07-08 © А.Р. Гильфанов, 2017

А.Р. Гильфанов

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВА КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

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

Острое гастродуоденальное язвенное кровотечение является наиболее грозным осложнением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В статье проведен анализ результатов обследования и лечения 132 больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Для оценки клинической эффективности предложенных способов лечения были выделены 2 группы больных: в основной группе комплексное лечение и профилактика рецидива язвенных кровотечений включали сочетание инъекционных форм антисекреторных препаратов с эндоскопической фотодинамической терапией. В группе сравнения проводили традиционное лечение, включающее эндоскопический гемостаз, пероральное применение антисекреторных препаратов и антихеликобактерную терапию. Для проведения эндоскопической фотодинамической терапии применяли фотосенсибилизатор второго поколения «Фотодитазин». В группе сравнения лечение проводили традиционными средствами – эндоскопический гемостаз и пероральное применение антисекреторных препаратов. Полученные результаты свидетельствуют о сокращении числа обострений и рецидивов кровотечения в основной группе пациентов, получавших комплексное противоязвенное лечение с использованием фотодинамической терапии.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенное кровотечение, антисекреторные препараты, фотодинамическая терапия, «Фотодитазин».

A.R. Gilfanov

COMPREHENSIVE TREATMENT AND PREVENTION OF RECURRENT BLEEDING IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER OF STOMACH AND DUODENUM USING PHOTODYNAMIC THERAPY

Acute gastroduodenal ulcer bleeding is the most serious complication of gastric and duodenal ulcer. The article presents the analysis of the results of examination and treatment of 132 patients with gastric ulcer and duodenal ulcer. To evaluate the clinical efficacy of the proposed treatments 2 groups of patients were allocated: in the basic group, the complex treatment and prevention of relapse of ulcer bleeding was conducted by a combination of injectable forms of antisecretory drugs with endoscopic photodynamic therapy. Patients of the control group underwent conventional treatment, including endoscopic hemostasis, the use of oral antisecretory drugs and H. pylori therapy. Endoscopic photodynamic therapy applied photosensitizer of the second generation "Photoditazine". In the control group, the treatment was carried out by traditional means, which included endoscopic hemostasis and the use of oral antisecretory drugs. The results indicate the reduction in the number of exacerbations and recurrent bleeding in the main group of patients treated with antiulcer treatment using photodynamic therapy.

Key words: stomach and duodenal ulcers, ulcer bleeding, antisecretory agents, photodynamic therapy, photoditazine.

Язвенная болезнь — хроническое заболевание, основным морфологическим проявлением которого служит рецидивирующая язва желудка или двенадцатиперстной кишки. Острое гастродуоденальное язвенное кровотечение является наиболее грозным осложнением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Достижения клинической хирургии, эндоскопических методов диагностики и лечения, анестезиологии, реаниматологии и расширенный арсенал медикаментозной противоязвенной терапии не привели к снижению летальности при этом заболевании [3,7].

Решающее значение в профилактике рецидива кровотечения имеет проведение

консервативной гемостатической и противоязвенной терапии с учетом обсемененности слизистой оболочки желудка Helicobacter pylori. Результаты лечения больных с воспалительными изменениями желудка и двенадцатиперстной кишки зависят от адекватной эрадикации Helicobacter pylori, которая достигается назначением лечения по различным схемам антибиотикотерапии наряду с традиционной противоязвенной терапией согласно Маастрихскому соглашению [1,4,6].

Язвенная болезнь, осложненная кровотечением, является абсолютным показанием для антихеликобактерной терапии после успешного медикаментозного гемостаза [3,7].

Успешность эрадикационной терапии значительно снижают развитие резистентности Helicobacter pylori к антибиотикам, различные проявления токсических эффектов и непереносимость адекватной антибактериальной терапии. В связи с этим поиск новых методик эрадикации продолжает быть актуальным [5,6].

В последние годы имеются данные об использовании фотодинамической терапии на различные патологические очаги опухолевой, иммунологической, аллергологической и инфекционной природы [2].

Цель исследования – улучшение результатов лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненных кровотечением, путем применения фотодинамической терапии.

Материал и методы

В основу работы положен анализ результатов обследования и лечения 132 больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением. Для оценки клинической эффективности предложенных способов лечения были выделены 2 группы больных: в основной группе комплексное лечение и профилактика рецидива язвенных кровотечений включали сочетание инъекционных форм антисекреторных препаратов (омепразола и эзомепразола сразу после эндоскопического гемостаза в одинаковых дозах и с одинаковыми интервалами применения) с эндоскопической фотодинамической терапией (n=67). В группе сравнения проводили традиционное лечение, включающее эндоскопический гемостаз, пероральное применение антисекреторных препаратов и антихеликобактерную терапию (n=65). В качестве консервативного лечения пациенты обеих групп получали один из вариантов противоязвенной терапии: квадротерапия – ингибитор протонной помпы + висмут трикалия дицитрат по 120 мг 2 раза + тетрациклин по 500 мг 4 раза + метронидазол по 500 мг 2 раза (10 дней) или тройная терапия – ингибитор протонной помпы + левофлоксацин по 250 мг 2 раза + амоксициллин по 1000 мг 2 раза (10 дней).

Больные основной группы по тяжести кровопотери, источнику кровотечения, сопутствующим заболеваниям и некоторым другим параметрам несущественно отличались от пациентов группы сравнения, что делает возможным сравнение результатов лечения больных этих двух групп. Средний возраст больных составил 43,2±4,3 года. Пациенты основной группы и группы сравнения сопоставимы по возрасту, полу, площади язвенных дефектов и сопутствующим заболеваниям.

Всем больным с кровотечением из хронических язв для верификации диагноза и сопутствующих заболеваний уточняли клиникоанамнестические данные и выполняли стандартные лабораторные исследования. Также всем пациентам проводились специальные методы исследования — определение площади язвенного дефекта, внутрижелудочная рНметрия, морфологические исследования биопсийных материалов, а также уреазный тест для определения Helicobacter pylori.

Перед выполнением лечебной эзофагогастродуоденоскопии пациентам per os вво-«Фотодитазин» дился препарат диметилглюкаминовая соль хлорина Еб) фирмы ООО «Вета-Гранд» в количестве 25 мг. Препарат разводится 1:3 на физиологическом растворе. Введение препарата осуществлялось под наблюдением врача с последующим клиническим и лабораторным контролем за состоянием больного. Согласно инструкции по применению максимальная концентрация препарата «Фотодитазин» в патологическом очаге достигается через 2-2,5 часа.

В нашей работе экспозиция фотосенсибилизатора на язвенном дефекте составляла 2 часа. После этого проводилось лазерное облучение раны аппаратом «Лахта Милон» модель Touch screen 635-2/675-2,5, выпускаемым ООО «Квалитек», г. Москва (длина волны 635 и 675 нм в непрерывном режиме, плотность мощности 0,1-2,5 Вт/см², длительность воздействия в зависимости от площади язвенного дефекта — 0,1-10 ВТсм²).

Результаты исследования анализированы с применением пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0». Нормальность распределения выборочной совокупности оценивали критерием согласия χ^2 . Достоверность различий между сравниваемыми средними значениями в основной группе и группе сравнения устанавливали с применением критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Больным основной группы и группы сравнения проводили комплексную терапию, которая включала в себя лечебный режим, диету, медикаментозную и физиотерапевтическую терапии. Общее лечение в обеих группах проводили аналогичными препаратами, руководствуясь едиными принципами.

По данным уреазного и иммуногистохимического анализов в момент первичного обследования у всех пациентов выявлено обсеменение слизистой оболочки желудка Helicobacter pylori разной степени выраженности.

Как видно из таблицы, на 7-е сутки в основной группе наличие Helicobacter pylori выяв-

лено у 2 (2,99%) пациентов, на 14-е сутки не выявлено ни у одного. В группе сравнения на 7-е сутки Helicobacter pylori обнаруживался у 15 (23,08%) пациентов, на 14-е сутки – у 4 (6,15%).

Антисекреторный эффект препаратов оценивали по данным суточной рh-метрии, изучая динамику в зонах кислотопродукции и кислотонейтрализации (тело и антральный отделы желудка). Среднесуточное значение ph в основной группе составило $5,1\pm0,7$, в группе сравнения — $3,8\pm1,1$, чему способствовала более эффективная эрадикация Helicobacter pylori. Рецидив кровотечения после первичного эндоскопического гемостаза воз-

ник у 2 (2,99%) пациентов основной и у 7 (10,77%) пациентов группы сравнения.

При визуальном эндоскопическом контроле на 7- и 14-е сутки оценивалась динамика заживления язвенных дефектов у пациентов основной группы и группы сравнения. На 7-е сутки в основной группе (n=67) заживление наблюдалось у 62 (92,54%) пациентов, на 14-е сутки у оставшихся 5 (7,46%). В группе сравнения (n=65) динамика была менее прогрессивной. На 7-е сутки заживление отмечалось у 47 (72,31%), на 14-е сутки – у 15 (23,08%), у 3 (4,62%) пациентов язвенный дефект был зарубцован не полностью.

Таблица

Динамика показателей обсемененности и заживления язв у больных основной группы и группы сравнения

Ammanina monasarenen e	ocemenentice in a summerican use y	orbital concentration pyrine in the	Jimbi epabileilibi
Эндоскопические параметры Группы		На 7-е сутки	На 14-е сутки
Стотом обормоному	Основная группа (п=67)	2 (2,99%)	-
Степень обсемененности	Группа сравнения (п=65)	15 (23,08%)	4 (6,15%)
Power Borries gaps 1	Основная группа (п=67)	62 (92,54%)	5 (7,46%)
Заживление язвы	Группа сравнения (п=65)	47 (72.31%)	15 (23.08%)

Благодаря более быстрому заживлению язв и снижению обсемененности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки Helicobacter pylori в течение ближайших 6 месяцев после лечения в основной группе случаев обострения заболевания не отмечено, рецидив кровотечения наблюдался лишь у 1 (1,49%) пациента. В группе сравнения на 6-й месяц лечения было 5 (7,46%) случаев обострения, рецидив кровотечения отмечен у 14 (21,54%) пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о сокращении числа обострений и рецидивов кровотечения у пациентов основной группы, получавших комплексное противоязвенное лечение с использованием фотодинамической терапии.

Выводы

1. Применение инъекционных форм антисекреторных препаратов позволяет добить-

ся более надежного эффекта эндоскопического гемостаза после эпизода язвенного кровотечения.

- 2. Проведенный сравнительный анализ результатов лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки свидетельствует, что применение эндоскопической фотодинамической терапии способствует стимуляции репаративных процессов и сокращению сроков заживления язвенного дефекта.
- 3. Патогенетически обоснованное лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, с применением фотодинамической терапии приводит к более успешной эрадикации Helicobacter pylori и ведет к быстрому рубцеванию язвы (через 7-14 суток) и уменьшению частоты рецидивов язв и кровотечений.

Сведения об авторе статьи:

Гильфанов Азат Раимович – заочный аспирант кафедры факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gilfanovazat@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Абдулхаков, Р.А. От Маастрихта-1 до Маастрихта-4. Эволюция эрадикационной терапии / Р.А. Абдулхаков, С.Р. Абдулхаков // Практическая медицина. Гастроэнтерология. 2012. № 3. С. 7-10
- 2. Васильев, Н.Е. Антимикробная фотодинамическая терапия / Н.Е. Васильев, А.П. Огиренко // Лазерная медицина. -2002. Т. 6, № 1. С. 32-38.
- 3. Малков, И.С. Об эффективности современных методов лечения больных с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта / И.С. Малков, Г.Р. Халикова, И.И. Хамзин // Казанский мед. ж. −2010. − №3. − С.362-366.
- Осадчук, М.М. Хеликобактериоз. Актуальные и нерешенные проблемы патогенеза и лечения / М.М. Осадчук, В.И. Купаев, А.М. Осадчук // Практическая медицина. Инфекционные болезни и антимикробная терапия. – 2012. – № 1. – С. 16-21.
- 5. Рецидивные язвенные желудочно-кишечные кровотечения / С.Ф. Багненко [и др.]. СПб.: Невский Диалект. М.: БИНОМ. Лабораторные знания, 2009. 256 с.
- 6. Ткаченко, Е.И. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с H.pylori. Новое в медицине / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова // Врач. 2012. № 1. С. 36-38.
- 7. Федоров, В.Э. Эндоскопическая диагностика и лечение больных с гастродуоденальными кровотечениями / В.Э. Федоров // Медицинский альманах. 2010. № 1. С. 116-117.

УДК: 616.379-008.64:617.586 © Р.Д. Сагдиев, 2017

Р.Д. Сагдиев

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН

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

В статье рассматривается возможность применения антимикробной фотодинамической терапии в лечении пациентов с гнойными ранами, образовавшимися в результате гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, послеоперационными гнойными ранами в амбулаторно-поликлинических условиях. Было выделено 2 группы пациентов. В основной группе осуществляли комплексное лечение путем применения активной хирургической тактики в сочетании с антимикробной фотодинамической терапией, а также местное лечение с использованием повязок на гелевой основе. В группе сравнения проводилось хирургическое и местное лечение в сочетании с применением традиционных средств (антибиотики широкого спектра действия, водорастворимые мази, растворы антисептиков, повязки).

Проведенное исследование показывает, что комплексное лечение ран по предложенным методикам позволяет сократить время очищения раны от гноя, ускорить стихание явлений перифокального воспаления, эпителизацию и заживление раны. Применение антимикробной фотодинамической терапии имеет выраженный противомикробный эффект и вызывает прогрессивное снижение бактериальной обсемененности в ране.

Ключевые слова: гнойные раны, послеоперационные раны, фотодинамическая терапия, фотодитазин.

R.D. Sagdiev

THE USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF PURULENT WOUNDS

The article describes the possibility of application of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of patients with purulent wounds resulting from inflammatory diseases of soft tissues, postoperative purulent wounds in outpatient conditions. 2 groups of patients were selected. Patients of the main group underwent comprehensive treatment using active surgical tactics in combination with antimicrobial photodynamic therapy, as well as local treatment with dressings on a gel base. In the comparison group – surgical and local treatment combined with application of traditional medicines (broad-spectrum antibiotics, water-soluble ointments, antiseptic solutions, bandages).

The study shows that the complex treatment of wounds using the proposed methods allows to reduce the time the wound cleansing from pus, subsiding phenomena of perifocal inflammation, to accelerate epithelialization and wound healing. The application of antimicrobial photodynamic therapy has a significant antimicrobial effect and causes a progressive reduction of bacterial contamination in the wound.

Key words: purulent wounds, surgical wounds, photodynamic therapy, photoditazine.

Гнойно-воспалительные заболевания занимают одно из основных мест среди хирургических болезней. Этой проблеме посвящены труды виднейших ученых, она обсуждается на самых представительных международных, всесоюзных и республиканских форумах хирургического профиля, проводимых в последние годы [1,4,5].

Альтернативным антибиотикотерапии и перспективным подходом в комплексной терапии гнойной инфекций является антимикробная фотодинамическая терапия, поскольку фотосенсибилизатор способен избирательно накапливаться в микробных клетках и поврежденных тканях [1,2,3,6].

Цель исследования: улучшение результатов хирургического лечения гнойных ран путем применения антимикробной фотодинамической терапии.

Материал и методы

В исследование включены пациенты с гнойными ранами, образовавшимися в результате гнойных заболеваний мягких тканей (фурункул, карбункул, гидраденит, панариций, рожа), и послеоперационными гнойными ранами. В основной группе (167 человек) осуществляли комплексное лечение путем

применения активной хирургической тактики в сочетании с антимикробной фотодинамической терапией, а также местное лечение путем применения повязок на гелевой основе. В группе сравнения (n=155) проводилось хирургическое и местное лечение в сочетании с применением традиционных средств (антибиотики широкого спектра действия, водорастворимые мази, растворы антисептиков, повязки).

Средний возраст больных составил 53,2±5,7 года. Группа сравнения сопоставима с основной по возрасту, полу, площади раневых дефектов и сопутствующим заболеваниям.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включавшее клинические, инструментальные и лабораторные методы исследований.

Клиническое течение раневого процесса оценивали на основании сроков полного очищения ран от гноя, некротических тканей, появления грануляции, начала краевой эпителизации ран, стихания явлений перифокального воспаления.

С целью проведения антимикробного фотодинамического воздействия применялся фотосенсибилизатор второго поколения «Фо-

тодитазин» (N-диметилглюкаминовая соль хлорина E6) — препарата растительного происхождения, созданного на основе производных хлорофилла A, получаемого из биомассы микроводоросли спирулина платензис (Spirulina platensis Gom. Geitleri). Препарат был использован в жидкой форме в виде концентрата, из которого готовили раствор, и в виде геля-пенетратора.

Экспозиция фотосенсибилизатора на ране составляла 2 часа. После этого проводилось лазерное облучение раны аппаратом «Лахта Милон» модель Touch screen 635-2/675-2,5, выпускаемым ООО «Квалитек», г. Москва (длина волны 635 и 675 нм в непрерывном режиме, плотность мощности 0,1-2,5 Вт/см², длительность воздействия в зависимости от площади раны - 0,1-10 ВТсм²).

Результаты исследования анализированы с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Нормальность распределения выборочной совокупности оценивали критерием согласия χ^2 . Достоверность различий между сравниваемыми средними значениями в основной группе и группе сравнения устанавливали с применением критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Больным в основной группе и группе сравнения проводили комплексную терапию, которая включала хирургическое лечение, медикаментозную терапию, местное лечение растворами антисептиков и повязками на гелевой основе.

При лечении гнойно-некротических ран мы придерживаемся общепринятых методов и

способов. В комплексном лечении ведущую роль всегда играет хирургическая обработка раны. При хирургической обработке раны мы строго придерживались принципа широкого рассечения очага, иссечения нежизнеспособных тканей, санации и дренирования гнойных затеков.

В начале лечения у больных основной и группы сравнения лейкоцитарный индекс интоксикации составил 2,97±0,26 и 2,93±0,17 соответственно. В ходе лечения на вторые сутки наступило уменьшение этого показателя до цифр 2,61±0,14 в группе сравнения и 2,47±0,11 в основной группе больных. Минимальные показатели лейкоцитарного индекса интоксикации отмечены на 7-8-е сутки лечения во всех группах. Они составили 1,61±0,05 в группе сравнения и 1,48+0,1 в основной группе.

Скорость процесса заживления оценивалась с помощью таких критериев, как очищение раны от гноя, стихание явлений перифокального воспаления и сроки эпителизации.

У пациентов основной группы благодаря использованию предлагаемого нами способа удалось сократить сроки эпителизации с 9-11 до 7-9 суток.

Результаты лечения больных основной группы и группы сравнения представлены в табл. 1, из которой следует, что применение антимикробной фотодинамической терапии более чем на 2 суток ускоряет процесс очищения ран от гноя, сокращает сроки купирования воспалительного процесса и уменьшает время эпителизации.

Таблица 1

Результаты лечения больных основной группы и группы сравнения

Критерии	Основная группа	Группа сравнения
Очищение раны от гноя, дни	3,1±0,3*	5,8±0,5
Сроки купирования воспалительного процесса, дни	5,9±0,6*	8,6±0,7
Сроки эпителизации, дни	8,2±0,7*	10,4±0,6

^{*} Результаты статистически достоверны (p<0,05).

Динамика местных изменений в ранах соответствовала клиническим изменениям. При оценке местного статуса обращали внимание на степень отёка, гиперемию краёв раны, характер раневого отделяемого, вид грануляций, наличие эпителизации. Оценка показателей проводилась по 4- балльной системе: 1 балл — значительный отёк, выраженная гиперемия краёв раны, гнойное отделяемое, отсутствие грануляции и эпителизация; 2 — умеренный отёк, умеренная гиперемия, серозно-гнойное отделяемое, единичные грануляции, слабовыраженная краевая эпителизация; 3 — незначительный отёк и гиперемия,

серозное отделяемое, островковые, сливные грануляции, признаки эпителизации; 4 балла – отсутствие отёка и гиперемии, отделяемое из раны скудное, серозное, грануляции занимают всю площадь раны.

Так, из 167 больных основной группы у 84,43% пациентов в начале лечения местный статус оценивался в 1 балл, у 15,57% больных – в 2 балла, что выражалось наличием обильного гнойного отделяемого из ран, явлениями значительного отека и гиперемии. Аналогичное соотношение больных было в группе сравнения: у 85,16% пациентов местный статус оценивался в 1 балл, у 14,84% – в 2 балла (табл. 2).

Динамика изменений состояния ран больных в процессе лечения

Состояние ран,	В начале лечения		На 7-е сутки лечения			
балл	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения		
1	141 (84,43%)	132 (85,16%)	-	4 (2,58%)		
2	26 (15,57%)	22 (14,84%)	-	15 (9,68%)		
3	-	-	29 (17,37%)	39 (25,16%)		
4	=	-	138 (82,63,2%)	97 (62,58%)		
Итого	167 (100%)	155 (100%)	167 (100%)	155 (100%)		

На 7-е сутки лечения динамика изменений в ранах имела следующий характер: в основной группе у 82,63% пациентов в ранах не отмечались отёк и гиперемия, отделяемое из раны было скудное, грануляции занимали всю площадь раны; у 17,37% больных сохранялись признаки воспалительного процесса. В группе сравнения динамика положительного изменения состояния ран носила более затяжной характер. У части пациентов этой группы в 2,58% и в 9,68% случаев местное состояние ран продолжало оцениваться в 1 и 2 балла соответственно и наблюдались выраженные воспалительные изменения.

При анализе результатов бактериологических исследований в ходе лечения в основной группе наблюдались увеличение доли стерильных посевов, большее число посевов условнопатогенной микрофлоры и меньшее число посевов с высевающимися микробными ассоциациями, чем в группе сравнения. Микробная обсеменённость ран в начале лечения составляла 10^{5} - 10^{8} в обеих группах. У большинства больных группы сравнения микробная обсемененность длительно сохранялась на высоком уровне и к 5-м суткам составляла 10⁵ микроорганизмов на 1 г ткани. В основной группе пациентов на 5-е сутки лечения количество микроорганизмов в ране находилось на уровне 10^3 на 1 г ткани (табл. 3), что свидетельствует о клинически выраженной антимикробной эффективности фотодинамической терапии.

Таблица 3

динамика количества микроорганизмов в гноиных ранах								
Сроки лечен	ия, І	Количество микроорганизмов в 1 г ткани						
сутки	(основная группа	группа сравнения					
1-e		$4,1\pm0,8\times10^{7}$	$3.8\pm1.0\times10^{7}$					
5-e		$2,9\pm0,4\times10^{3}$	$2,3\pm0,7\times10^{5}*$					
10-е		Нет роста	$1,6\pm0,3\times10^{3}*$					

^{*} Результаты статистически достоверны (p< 0,01).

Бактериологическое исследование показало, что основными возбудителями гнойного процесса у больных основной группы и группы сравнения являлись стафилококки, реже — грамотрицательная флора. Во второй фазе раневого процесса наблюдалось вторичное инфицирование раны, преимущественно у больных группы сравнения. Высевались стафилококки, синегнойная палочка, протей и другие как в монокультуре, так и в ассоциации.

Выводы

- 1. Анализ изменений в ране показывает, что фотодинамическая терапия приводит к более быстрой смене фаз воспаления, ускоряет сроки очищения ран от гноя с $5,8\pm0,5$ до $3,1\pm0,3$ суток.
- 2. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении гнойных ран позволяет ускорить заживление с $10,4\pm0,6$ до $8,2\pm0,7$ суток.
- 3. Антимикробная активность фотодинамической терапии вызывает прогрессивное снижение бактериальной обсемененности раны.

Сведения об авторе статьи:

Сагдиев Ринат Дамирович – аспирант кафедры факультетской хирургии с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: sagdiev.rinat@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Антимикробная фотодинамическая терапия и лазерная активация антибиотиков при лечении больных с гнойнонекротическими ранами / В.С. Пантелеев [и др.] // Креативная хирургия и онкология. 2011. № 1. С. 11-13.
- 2. Васильев, Н.Е. Антимикробная фотодинамическая терапия / Е.Н. Васильев, А.П. Огиренко // Лазерная медицина. 2002. Т. 6, № 1. С. 32-38.
- Гейниц, А.В. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы / В.А. Гейниц // Лазерная медицина. 2008. Т.11, № 3. – С. 42-46.
- Поиск путей прогнозирования развития гнойных осложнений у хирургических больных / Т.З. Закиев [и др.] // Казанский медицинский журнал 2015. Т. 96, № 3. С.294-297.
- Туйсин, С.Р. Лабораторные маркеры развития гнойно-септических осложнений в хирургии / С.Р. Туйсин // Современные наукоемкие технологии. – 2012. – № 4. – С.21-23.
- 6. Улащик, В.С. Фотосенсибилизаторы: механизм действия, характеристика и клиническое применение / В.С. Улащик, Н.В. Войченко // Новости медико-биологических наук. 2012. № 5. С.21-24.

УДК 340.6 © В.Е. Саперовская, А.А. Халиков, 2017

В.Е. Саперовская, А.А. Халиков

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СМЕРТИ ОТ ГИПОТЕРМИИ И ОТ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ ПО ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ

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

Актуальность проблемы гипотермии обусловлена ее высокой долей в структуре причин смерти. По данным ГБУЗ Бюро СМЭ МЗ РБ за 2015-2017 гг. процент смерти от гипотермии достиг 5-6% от общего числа смертей. Данная статья основана на результатах секционного, гистологического и статистического исследований 55 трупов лиц, погибших от острой гипотермии (общего переохлаждения) и 22 – от острого отравления этиловым спиртом. Проблема судебно-медицинской диагностики смерти от холодовой травмы требует сравнительного изучения трупов лиц, умерших от разных причин и обнаруженных в условиях низких температур. Авторы предлагают набор признаков, статистически достоверно позволяющих дифференцировать эти причины смерти: признаки медленной смерти, выраженность трупного аутолиза и десквамативных процессов, начальные признаки респираторного дистресс-синдрома, особенности острого нарушения кровообращения, характер и выраженность острого повреждения кардиомиоцитов и нейронов, спектр фоновых хронических заболеваний и проявлений хронического стресса.

Результатом нашего исследования явились выявление ряда новых признаков смерти от гипотермии и определение их диагностического значения.

Ключевые слова: гипотермия, острое отравление этанолом, судебно-медицинская гистология.

V.E. Saperovskaya, A.A. Khalikov

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF DEATH FROM HYPOTHERMIA AND FROM ACUTE POISONING BY ETHYL ALCOHOL BASED ON HYSTOLOGIC SIGNS

The urgency of the problem of hypothermia is due to its high proportion in the structure of causes of death. According to the State Border Guard Service of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, for 2015-2017 the percentage of death from hypothermia reaches 5-6% of the total number of deaths. The article is based on the results of a sectional, histological and statistical study of 55 corpses of persons who died from acute hypothermia (general hypothermia) and 22 from acute poisoning with ethyl alcohol. The problem of forensic diagnosis of death from cold trauma requires a comparative study of the corpses of persons who died from various causes and found in low-temperature conditions. The authors suggest a set of characteristics that statistically reliably allow differentiating these causes of death: signs of slow death, severity of cadaver autolysis and desquamative processes, initial signs of respiratory distress syndrome, peculiarities of acute circulatory disturbance, the nature and severity of acute damage to cardiomyocytes and neurons, the spectrum of background chronic diseases and manifestations of chronic stress.

The result of our study was the identification of a number of new signs of death from hypothermia, the definition of their diagnostic value.

Key words: hypothermia, acute ethanol poisoning, forensic histology.

Гипотермия, в том числе смертельная, встречается во всех климатических зонах и в любое время года [1]. За рубежом доля этой нозологической формы среди причин смерти значительно меньше и публикаций по данной проблеме мало [2,3]. Проблема смерти от гипотермии актуальна именно для России, и судебно-медицинским экспертам в практической деятельности приходится ориентироваться в основном на отечественные разработки, количество их по данной теме невелико. Показательно, что в современных публикациях по холодовой травме в судебномедицинском аспекте списки литературных источников почти одинаковы и включают в основном издания 70-80-х, а порой даже 50-60-х гг. прошлого века [4-7].

Дополнительные трудности заключаются в том, что практически все исследователи описывают лишь отдельные признаки или изменения отдельных органов при холодовой травме, не сопоставляя их между собой, не выявляя их взаимосвязей и последовательности [8-11].

Между тем при одной и той же нозологической форме у разных пострадавших возможны различные варианты танатогенеза и, соответственно, разные наборы морфологических изменений [12,13].

Таким образом, проблема судебномедицинской диагностики смертельной холодовой травмы, а также причины смерти в условиях низкой температуры окружающей среды остаются актуальными и недостаточно изученными.

Целью нашей работы стало систематическое исследование патоморфологических проявлений смертельной холодовой травмы с учетом вариантов танатогенеза и в аспекте дифференциальной диагностики от острого отравления этиловым спиртом.

Материал и методы

Материал был получен при судебномедицинском исследовании 55 трупов лиц, погибших от острой гипотермии (общего переохлаждения). Из них мужчин было 43 (78,2%), женщин — 12 (21,8%). Возраст погибших составлял от 27 до 77 лет. В 49 (89,1%) случаях был обнаружен этанол, концентрация которого в крови и моче разных трупов соответствовала различным степеням алкогольного опьянения — от легкой до тяжелой и разным фазам алкогольной интоксикации (резорбции или элиминации). Случаи с концентрацией этанола более 4‰ хотя бы в одной из биологических жидкостей в исследуемую группу не включались.

При установлении диагноза использовались данные актов судебно-медицинского исследования, макро- и микроморфологические признаки, описанные в литературе.

Группа сравнения формировалась из случаев смерти, наступившей от острого отравления этиловым спиртом. Эту группу составили 22 трупа (5 женщин и 17 мужчин в возрасте от 17 до 72 лет). Этанол был обнаружен в биологических жидкостях у всех погибших. Наименьшие концентрации этанола составляли 3,4% в крови и 5,0% в моче, наибольшие — 5,0% в крови и 8,2% в моче. Случаи с более низкими концентрациями этанола в биологических жидкостях в группу сравнения не включались.

Методы исследования включали: стандартное секционное исследование трупа, судебно-химическое определение концентрации этилового спирта в крови и моче, судебнобиохимическое исследование гликогена в печени и миокарде и гистологическое исследование по разработанной нами формализованной системе признаков.

Подсчет и сравнение частот встречаемости признаков в исследуемых группах проводили по критерию хи-квадрат с помощью программы DbAnalyzer, разработанной для статистического анализа больших массивов данных судебно-медицинского характера в ФГБУ РЦСМЭ МЗ РФ.

Также использовался метод Байеса-Вальда-Гублера, который позволяет получать обоснованный диагноз и проводить дифференциальную диагностику на основе качественных признаков. Метод предусматривает суммирование диагностических коэффициентов. На первом этапе для каждого признака при каждом диагнозе вычисляют частоту (Р) — отношение числа случаев с данным диагнозом и данным признаком к общему числу случаев с данным диагнозом. Затем вычисляют отношение частот признака при исследуемом и конкурирующем диагнозах.

Диагностический коэффициент каждого признака для исследуемой пары диагнозов определяют по формуле:

ДК = $5 \times \lg P \text{ (XiD1)} / P \text{(XiD2)}$, где

ДК – диагностический коэффициент;

lg – десятичный логарифм;

і – порядковый номер признака;

P(XiDI) — частота признака Xi при диагнозе D1;

P(XiD2) — частота признака Xi при диагнозе D2.

В каждой паре пороговыми значениями суммы ДК считаются 19 и 0,05. При значении суммы меньше или равной 0,05 ставится второй из пары диагнозов, при 19 и более — первый, при попадании суммы ДК в интервал между 0,05 и 19 диагноз остается неопределенным.

Результаты и обсуждение

Нами были получены результаты, представленные в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Гистологические признаки, более характерные для смертельной гипотермии,

	• •		Смерть от остро	го отравления	ДК
Признак	Смерть от гип	отермии	этиловым		
-	число случаев	%	число случаев	%	
Аутолиз	14	25,5	0	0	3,74
Лейкостазы в сосудах легких	23	41,8	1	4,5	4,82
Малокровие сосудов легких	27	49,1	1	4,5	5,17
Пласты кардиомиоцитов	39	70,9	0	0	5,97
Пласты кардиомиоцитов распространенные	16	29,1	0	0	4,03
Потеря исчерченности кардиомиоцитов	52	94,5	13	59,1	1,02
Кариолизис кардиомиоцитов	44	80	5	22,7	2,73
Дискомплексация балок в печени	17	30,9	1	4,5	4,16
Набухание гепатоцитов	34	61,8	7	31,8	1,44
Первичная моча в клубочках почек	13	23,6	0	0	3,58
Функция щитовидной железы снижена	45	81,8	11	50	1,07
Хроматолиз нейронов	43	78,2	8	36,4	1,66
Эктопия ядер нейронов	43	78,2	11	50	0,97
Нейроны со светлыми ядрами преобладают	16	29,1	0	0	4,03
Эозинофильные нейроны	21	38,2	3	13,6	2,24
Сателлитоз в головном мозге	46	83,6	15	68,2	0,44
Нейронофагия в головном мозге	31	56.4	11	50	2,39

Таблица 2

Гистологические признаки, более характерные для смерти от острого отравления этиловым спиртом, чем для смертельной гипотермии

чем для смертельной гипотермии										
	CM	ерть	Смерть от остр	ого отравления						
Прионом	от гип	отермии	ЭТИЛОВЫМ	ДК						
Признак	число случаев	%	число случаев	%	дк					
Тромбы в сосудах легких	4	7,3	9	40,9	-3,75					
Полнокровие сосудов легких	20	36,4	18	81,8	-1,76					
Гемосидероз легких	8	14,5	19	86,4	-3,87					
Пневмосклероз	10	18,2	19	86,4	-3,38					
Слущивание альвеолярных макрофагов в легких	10	18,2	14	63,6	-2,72					
Полнокровие вен сердца	5	9,1	6	27,3	-2,39					
Отек стромы миокарда	8	14,5	17	77,3	-3,63					
Кровоизлияния в строму миокарда	5	9,1	6	27,3	-2,39					
Липоматоз стромы миокарда	14	25,5	11	50	-1,47					
Инфильтрация стромы миокарда	1	1,8	3	13,6	-4,38					
Липофусциноз кардиомиоцитов	35	63,6	20	90.9	-0,77					
Зернистый распад кардиомиоцитов	0	0	20	9,1	-3,49					
Глыбчатый распад кардиомиоцитов	4	7,3	6	27,3	-2,87					
	13	23,6	12	54,5	-1,82					
Извитость кардиомиоцитов	4	7,3	7	31,8	-3,2					
Цитолиз кардиомиоцитов распространенный	2	3,6	5	22,7	-0.04					
Гидропическая дистрофия кардиомиоцитов распространенная	14		14	,	-0,04					
Фрагментация кардиомиоцитов		25,5		63,6	,					
Фрагментация кардиомиоцитов распространенная	1	1,8	3	13,6	-4,38					
Полнокровие печени	8	14,5	8	36,4	-1,99					
Склероз стенок центральных вен печени	3	5,5	7	31,8	-3,83					
Отек перисинусоидальных пространств печени	8	14,5	11	50	-2,68					
Гиалиново-капельная дистрофия печени	0	0	2	9,1	-3,49					
Портальный гепатит	7	12,7	11	50	-2,97					
Очаги разрушения пограничной пластинки в печени	1	1,8	3	13,6	-4,38					
Фиброз портальных трактов печени	20	36,4	17	77,3	-1,64					
Аутолиз поджелудочной железы	4	7,3	12	54,5	-4,38					
Полнокровие поджелудочной железы	4	7,3	7	31,8	-3,2					
Отек поджелудочной железы	7	12,7	16	72,7	-3,78					
Кровоизлияния в ткань поджелудочной железы	3	5,5	9	40,9	-4,38					
Липоматоз стромы поджелудочной железы	14	25,5	11	50	-1,47					
Склероз стромы поджелудочной железы	7	12,7	11	50	-2,97					
Полнокровие обоих слоев почек	9	16,4	9	40,9	-1,99					
Аутолиз канальцев почек	1	1,8	4	18,2	-5					
Полнокровие щитовидной железы	2	3,6	7	31,8	-4,71					
Отек стромы щитовидной железы	5	9,1	15	68,2	-4,38					
Кровоизлияния в щитовидную железу	0	0	2	9,1	-3,49					
Перестройка структуры щитовидной железы	0	0	4	18,2	-5					
Десквамация эпителия щитовидной железы	2	3,6	16	72,7	-6,51					
Отек стромы коры надпочечников	0	0	2	9,1	-3,49					
Атрофия коры надпочечников	9	16,4	17	77,3	-3,37					
Делипоидизация коры надпочечников распространенная	3	5,5	9	40,9	-4,38					
Делипоидизация клубочкового слоя коры надпочечников	9	16,4	10	45,5	-2,22					
Делипоидизация пучкового слоя коры надпочечников	22	40	19	86,4	-1,67					
Перестройка коры надпочечников	1	1,8	11	50	-7,2					
Отек мозга	31	56,4	21	95,5	-1,14					
Спонгиоз мозга	1	1,8	5	22,7	-5,48					
Демиелинизация белого вещества мозга	2	3,6	5	22,7	-3,98					
Кровоизлияния в ткань мозга	7	12,7	8	36,4	-2,28					
Очаги выпадения нейронов	6	11,8	8	36,4	-2,45					
Кариолиз нейронов	24	43,6	18	81,8	-1,37					
Кариопикноз в нейронах распространенный	5	9,1	6	27,3	-0,4					
Пикноморфные нейроны	6	10,9	8	36,4	-2,61					
Диффузный глиоз в мозге	11	20	5	22,7	-0,28					
Гематоксилиновые тельца в мозге	4	7,3	3	13,6	-1.37					
1 CMG10KCMIMINOBBC 1CHBQG B MOSIC	+	1,5	J	15,0	-1,37					

Анализ полученных результатов показал, что в случае смерти от гипотермии достоверно чаще встречались следующие признаки:

проявления острого нарушения кровообращения: малокровие сосудов легких;

острые повреждения кардиомиоцитов: потеря их исчерченности, внутриклеточный отек с образованием пластов и кариолизис, в литературе ранее не описанный;

острые повреждения нейронов: преобладание обратимых повреждений, таких как хроматолиз, эозинофилия цитоплазмы, эктопия ядер при сохранности последних;

признаки легочного дистресс-синдрома: лейкостазы в сосудах легких;

признаки медленной смерти: сателлитоз и нейронофагия в головном мозге, а также набухание гепатоцитов, дискомплексация балок печени, первичная моча в капсулах клу-

бочков почек, сниженная функция щитовидной железы и распространенный аутолиз.

Для смерти от острого отравления этиловым спиртом были типичны следующие признаки, не характерные для гипотермии:

особенности острого нарушения кровообращения: полнокровие сосудов легких, печени, щитовидной и поджелудочной желез, вен сердца, обоих слоев почек, кровоизлияния в строму миокарда, ткань щитовидной и поджелудочной желез, головной мозг, тромбы в сосудах легких;

острые повреждения кардиомиоцитов: зернистый и глыбчатый распад кардиомиоцитов, их волнообразная извитость, фрагментация, особенно распространенная, а также распространенные гидропическая дистрофия и миоцитолиз кардиомиоцитов;

острые повреждения нейронов: необратимые повреждения типа кариолиза, кариопикноза и сморщивания;

признаки сопутствующих хронических заболеваний: гемосидероз легких, москлероз, липоматоз и воспалительная инфильтрация стромы миокарда (по типу хронического межуточного миокардита), выралипофусциноз женный кардиомиоцитов, склероз стенок центральных вен печени, ее гиалиново-капельная дистрофия (тельца Маллори – алкогольный гиалин), портальный гепатит, в том числе активный, фиброз портальных трактов печени, липоматоз и склероз стромы поджелудочной железы, перестройка структуры щитовидной железы, атрофия и перестройка структуры коры надпочечников, очаги выпадения нейронов, демиелинизация белого вещества мозга, диффузный глиоз и гематоксилиновые тельца в мозге;

десквамативные процессы: слущивание альвеолярных макрофагов в легких и эпителия щитовидной железы;

отек стромы миокарда, щитовидной железы, поджелудочной железы, перисинусоидальных пространств печени, стромы коры надпочечников, ткани головного мозга, его спонгиоз:

избирательный аутолиз поджелудочной железы и канальцев почек;

распространенная делипоидизация коры надпочечников, захватывающая все слои.

Таким образом, острое отравление этиловым спиртом, в отличие от гипотермии, развивается на фоне хронической алкогольной интоксикации, а также острого и хронического стрессов в стадии истощения, что, видимо, и побуждает пострадавших принимать избыточное количество алкогольных

напитков [14,15]. Гипотермии же способствует сниженная функция щитовидной железы, которая сама по себе замедляет обменные процессы и снижает температуру тела, а кроме того, вызывает апатию и слабость, препятствующих активным действиям по самоспасению.

Смерть от обеих причин наступает по сердечному типу. В поражениях кардиомиоцитов много общего – при обеих нозологических формах встречаются гидропическая дистрофия и цитолиз мышечных клеток сердца. Однако при отравлениях этанолом они выражены ярче и дополнены комплексом повреждений, типичных для ишемии, – зернистым и глыбчатым распадом кардиомиоцитов, их волнообразной извитостью, фрагментацией [16]. При гипотермии же потребность в кислороде снижена, поэтому ишемические повреждения редки, зато выражен внутриклеточный отек, а в танатогенезе на первом плане – асистолия.

Острые повреждения нейронов при отравлениях этанолом тяжелее, что, видимо, связано с его нейротоксическим эффектом, с одной стороны, а с другой – нейропротективным действием холода [17].

Проявления острого нарушения кровообращения и отек также более выражены при отравлениях этанолом, что можно связать с более быстрым темпом умирания [18] и неэффективностью компенсаторных механизмов (отчасти из-за недостаточных функциональных резервов надпочечников, роль которых в поддержании кровообращения в экстремальных ситуациях является ведущей).

Малокровие сосудов легких при гипотермии может объясняться холодовым спазмом их сосудов, а наличие первичной мочи в капсулах клубочков почек — холодовым диурезом, который описан в клинической литературе [17]. Таким образом, функция почек при гипотермии нарушается относительно поздно, что отличает ее от смертельных отравлений этанолом.

Заключение

Нам удалось выявить ряд новых признаков смерти от гипотермии, определить диагностическое значение как новых, так и известных из литературы признаков, и связать их с вариантом танатогенеза. По нашим данным даже при одном и том же варианте танатогенеза дифференциальная диагностика причин смерти все же возможна за счет учета конкретных механизмов, скорости умирания и последовательности отказа тех или иных органов и систем.

Кроме того, наши данные указывают на важность учета фоновых хронических заболе-

ваний и проявлений хронического стресса. Сами по себе они к смерти не ведут, но их спектр является предрасполагающим и поэтому относительно характерным для определенных причин смерти. Так, наличие хрони-

ческой алкогольной интоксикации и стресса в стадии истощения способствует смертельному отравлению этиловым спиртом и по статистическим данным является аргументом в пользу этого диагноза.

Сведения об авторах статьи:

Саперовская Валерия Евгеньевна – заочный аспирант кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: remixmedfarm@yandex.ru.

Халиков Айрат Анварович — д.м.н., доцент, зав. кафедрой судебной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-19-42. E-mail: remixmedfarm@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Lim, C. Hypothermia fatalities in a temperate climate: Sydney, Australia/ C.Lim, J.Duflou// Pathology 2008. P.46-51.
- 2. Мищук, Н.Е. Холодовая болезнь (гипотермия)/ Н.Е. Мищук. Медицина неотложных состояний. 2006. Т.5, № 4. С.42-47.
- 3. Переохлаждение клиническая проблема / А.В. Власенко [и др.] //Клиническая анестезиология и реаниматология. 2006. Т. 3. № 3. С.2-12.
- 4. Югов, К.М. Судебно-медицинская оценка степени алкогольной интоксикации при смерти от переохлаждения: дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2003. 185 с.
- 5. Шигеев, В.Б. Холодовая смерть/ С.В.Шигеев, Е.М. Колударова. М., 2004. –184 с.
- 6. Потапова, О.М. Судебно-медицинское значение плоидометрического исследования клеток слизистой оболочки желудка при смерти от гипотермии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006. 26 с.
- 7. Общее переохлаждение организма. Посмертное промерзание трупа: практическое пособие / В.И. Витер [и др.] М.: ФГБУ РЦСМЭ Минздравсоцразвития России, 2013. 96 с.
- 8. Осьминкин, В.А. Судебно-медицинская оценка патоморфологии адаптационных процессов в дыхательной системе при действии низких температур: автореф. дисс.. д-ра мед. наук. Ижевск, 1996. 44 с.
- 9. Колударова, Е.М. Диагностический комплекс патоморфологических изменений миокарда при смерти от переохлаждения организма: автореф. дисс...канд. мед. наук. М., 1999. 21 с.
- Плющева, Т.В. К патогенезу пятен Вишневского при смерти от переохлаждения/Т.В. Плющеева, И.И. Алисиевич//Судебномедицинская экспертиза. – 2000. – Т.43, № 1. – С.11-14.
- 11. Степанян, Ю. С. Принцип-схема описания микроскопических изменений щитовидной железы пи смерти от общего переохлаждения организма/ Ю.С. Степанян// Проблемы экспертизы в медицине. 2001. Т.1, № 1. С.28-30.
- ждения организма/ Ю.С. Степанян// проолемы экспертизы в медицине. 2001. 1.1, № 1. С.28-30.

 12. Капустин, А.В. О диагностическом значении острых микроскопических изменений миокарда/ А.В. Капустин// Судебномедицинская экспертиза. –2000. Т. 43, № 1. С. 7-11.
- 13. Богомолов, Д.В. Варианты танатогенеза при острой и хронической наркотической интоксикации/ Д.В. Капустин// Материалы 5-го Всероссийского съезда судебных медиков. Астрахань, 2000. С. 335- 336.
- 14. Судебно-медицинская диагностика отравлений этанолом и его суррогатами по морфологическим данным/ И.Н. Богомолова [и др.] //под ред. Ю.И. Пиголкина. М.: МИА, 2004. 439 с.
- 15. Богомолов, Д.В. О морфологических признаках наличия, интенсивности и длительности стресса у погибшего. Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики на современном этапе/ Д.В. Богомолов, И.Н. Богомолова, Г.Г. Семенов//Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Российского центра судебно-медицинской экспертизы (18 20 октября 2006 г., Москва) / под ред. В.А. Клевно. М.: РИО ФГУ «РЦСМЭ Росздрава», 2006. С.259-261.
- 16. Кактурский, Л.В. Внезапная сердечная смерть (Клиническая морфология). М.: Медицина для всех, 2000. 127 с.
- 17. Установление причины и темпа смерти в судебно-медицинской практике/ Л.Н. Исхизова [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. 2005. Т. 48, № 2. С. 8-12.
- 18. Чудаков, А.Ю. Механизмы повреждающего действия общего переохлаждения на организм человека и судебно-медицинская оценка признаков смерти от холода: автореф. дисс. . . . д-ра мед. наук. СПб., 2000. 41с.

УДК 340.6

© А.А. Халиков, В.Е. Саперовская, Р.Х. Сагидуллин, 2017

А.А. Халиков, В.Е. Саперовская, Р.Х. Сагидуллин

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СМЕРТИ ОТ ГИПОТЕРМИИ И ОТ ВНЕЗАПНО ПРОЯВИВШИХСЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА ПО МИКРОМОРФОЛОГИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ

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

Актуальность проблемы дифференциальной диагностики смерти от гипотермии (Г) обусловлена тем, что в судебномедицинской практике летальные исходы в условиях низких температур воздушной среды могут быть как от гипотермии, так и от других причин, таких как скоропостижные заболевания сердца. Статья основана на результатах секционного, гистологического и статистического исследований 55 трупов лиц, погибших от острой гипотермии (общего переохлаждения) и 14 трупов лиц, скоропостижно умерших от заболеваний сердца (из них 5 – от ишемической болезни сердца, 9 – от алкогольной кардиомиопатии). Патоморфологическая картина сердечно-сосудистой системы при гипотермии описана, но диагностическое и дифференциально-диагностическое значение ее элементов, а также их связь с вариантами танатогенеза не ясны.

Авторы предлагают набор признаков, статистически достоверно позволяющих дифференцировать друг от друга эти причины смерти: признаки, характеризующие скорость умирания, начальные признаки респираторного дистресс-синдрома, особенности острого нарушения кровообращения, характер и выраженность острого повреждения кардиомиоцитов и

нейронов, спектр фоновых хронических заболеваний и проявлений хронического стресса. Начальные проявления респираторного дистресс-синдрома при Γ и их диагностическое значение описаны впервые. Кроме того, приводятся объяснения и обоснования патогенеза и диагностического значения признаков, ранее описанных в литературе.

Результатом исследования явились выявление ряда новых признаков смерти, характерных для скоропостижных заболеваний сердца и гипотермии, а также определение их диагностического значения.

Ключевые слова: гипотермия, скоропостижная смерть, судебно-медицинская гистология.

A.A. Kalikov, V.E. Saperovskaya, R.Kh. Sagidullin

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DEATH FROM HYPOTHERMIA AND SUDDENLY APPEARED HEART DISEASE BY MICROMORPHOLOGICAL SIGNS

The problem of differential diagnosis of death from hypothermia is rather urgent due to the fact that in forensic practice deaths in low temperature conditions can be either from hypothermia or from other causes, such as sudden heart disease. The article is based on the results of a sectional, histological and statistical studies of 55 corpses of people who have died from acute hypothermia (general hypothermia) and 14 died from sudden heart disease, (5 of them from ischemic heart disease, 9 from alcoholic cardiomyopathy). Pathomorphological picture of the cardiovascular system during hypothermia is described, but diagnostic and differential diagnostic value of its elements as well as their relationship with the variants of tanatogenesis is unclear.

The authors propose a set of characteristics, statistically allowing to differentiate these causes of death: signs, characterizing the rate of dying, early signs of respiratory distress-syndrome, features of acute circulatory disorders, the character and severity of acute damage to cardiomyocytes and neurons, the spectrum of the background chronic diseases and manifestations of chronic stress. Initial manifestations of respiratory distress syndrome in hypothrmia and their diagnostic significance are being described for the first time. In addition, the article presents explanations and proofs of pathogenesis and diagnostic value of signs described in the literature previously.

The result of our study was the identification of several new signs of death characteristic of sudden heart disease and hypothermia, as well as the determination of their diagnostic significance.

Key words: hypothermia, sudden death, forensic medical histology.

Холодовая травма, или гипотермия (Г), – национальная проблема России, значительная часть которой расположена в холодных широтах [1].

Диагностику Γ признают трудной даже клиницисты, хотя в их распоряжении имеются два высокоспецифичных признака — снижение ректальной температуры и так называемая волна Осборна на ЭКГ [2,3].

Судебно-медицинская диагностика Γ еще затруднительнее, так как эти признаки недоступны. Ведущим методом судебномедицинской диагностики смерти от холодовой травмы в настоящее время является морфологический [4]. Но возможности этого метода исследованы и используются недостаточно. К настоящему времени описан ряд макро- и микроморфологических признаков смерти от Γ , но степень их специфичности и, соответственно, диагностическое значение либо неизвестны, либо оспариваются [4,5].

Для повышения информативности морфологического метода и обоснованности его результатов нами была поставлена следующая цель исследования: провести сравнительный анализ морфологических проявлений смертельной холодовой травмы и скоропостижной смерти от заболеваний сердца и выявить признаки, позволяющие проводить дифференциальную диагностику этих причин смерти.

Материал и методы

Материал был получен при судебномедицинском исследовании 55 трупов лиц, погибших от острой гипотермии (общего переохлаждения). Из них мужчин было 43 (78,2%), женщин — 12 (21,8 %). Возраст погибших составлял от 27 до 77 лет. В 49 (89,1%) случаях в биологических жидкостях был обнаружен этанол, концентрация которого в крови и моче разных трупов соответствовала различным степеням алкогольного опьянения — от легкой до тяжелой и разным фазам алкогольной интоксикации (резорбции или элиминации). Случаи с концентрацией этанола более 4‰ хотя бы в одной из биологических жидкостей в основную группу не включались.

При установлении диагноза использовались данные актов судебно-медицинского исследования, макро- и микроморфологические признаки, описанные в литературе.

Группу сравнения составили случаи, при которых смерть наступила скоропостижно от ишемической болезни сердца (ИБС) или от алкогольной кардиомиопатии (АКМП) (задача дифференцировать их друг от друга выходила за рамки данного исследования, поэтому обе причины смерти были объединены в одну группу). Эту группу составили 14 трупов (4 женщины и 10 мужчин в возрасте от 36 до 76 лет), 5 погибших скончалось от ИБС, 9 – от АКМП. Этанол был обнаружен в биологических жидкостях у 6 погибших, уровень его не превышал 2,5% в крови и 3,0% в моче. Случаи с более высокими концентрациями этанола в биологических жидкостях в группу сравнения не включались.

Такие диагнозы были выбраны для сравнения потому, что в судебно-медицинской практике именно их особенно часто приходится дифференцировать от смертельной Γ .

Методы исследования включали: стандартное секционное исследование трупа, судебно-химическое определение концентрации этилового спирта в крови и моче, судебно-биохимическое исследование гликогена в печени и миокарде и гистологическое исследование по разработанной нами формализованной системе признаков.

Подсчет и сравнение частот встречаемости признаков в исследуемых группах проводили по критерию хи-квадрат.

Дифференциальную диагностику на основе качественных признаков проводили с помощью метод Байеса-Вальда-Гублера, который позволяет на основе математической статистики и теории вероятностей получать обоснованный диагноз в случаях, для которых неприменимы другие методы, такие как дискриминантный анализ или использование нейронных сетей.

Метод предусматривает суммирование диагностических коэффициентов. На первом этапе для каждого признака при каждом диагнозе вычисляют частоту (P) — отношение числа случаев с данным диагнозом и данным признаком к общему числу случаев с данным

диагнозом. Затем вычисляют отношение частот признака при исследуемом и конкурирующем диагнозах.

Диагностический коэффициент каждого признака для исследуемой пары диагнозов определяют по формуле:

ДК = $5 \times \lg P \text{ (XiDl)} / P \text{(XiD2)}$, где

ДК – диагностический коэффициент;

lg – десятичный логарифм;

і – порядковый номер признака;

P(XiDl) – частота признака Xi при диагнозе D1;

P(XiD2) – частота признака Xi при диагнозе D2.

В каждой паре пороговыми значениями суммы ДК считаются 19 и 0,05. При значении суммы меньше или равной 0,05 ставится второй из пары диагнозов, при 19 и более – первый, при попадании суммы ДК в интервал между 0,05 и 19 диагноз остается неопределенным.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования нами были получены результаты, представленные в табл. 1 и 2.

Таблица 1 Гистологические признаки, более характерные для смертельной гипотермии, чем для скоропостижной смерти от заболеваний сердца

П	Смерть от гиг	потермии	Смерть от бол	пν	
Признак	число случаев	%	число случаев	%	ДК
Аутолиз распространенный	14	25,5	0	0	2,76
Лейкостазы в сосудах легких	23	41,8	0	0	3,84
Потеря исчерченности кардиомиоцитов	52	94,5	9	64,3	0,84
Кариолизис кардиомиоцитов	44	80	6	42,9	1,36
Пласты кардиомиоцитов	39	70,9	0	0	4,98
Пласты кардиомиоцитов распространенные	16	29,1	0	0	3,05
Набухание гепатоцитов	34	61,8	3	21,4	2,3
Эозинофильные нейроны, наличие	21	38,2	5	35,7	0,15
Эозинофильные нейроны, преобладание	10	18,2	0	0	2,03
Нейронофагия	31	56,4	7	50	0,26
Нейронофагия выраженная	15	27,3	3	21,4	0,52
Диффузный глиоз	11	20	2	14.3	0.73

Из табл. 1 видно, что у погибших от Г по сравнению со скоропостижно умершими от заболеваний сердца достоверно чаще (p<0,05) встречались такие признаки, как распространенный аутолиз, повышенное количество лейкоцитов и лейкостазы в сосудах легких, набухание гепатоцитов, потеря исчерченности кардиомиоцитов, диссеминированный кариолизис в них и их отек со слиянием в пласты, наличие и большое количество нейронов с эозинофильной цитоплазмой, нейронофагия и диффузный глиоз коры головного мозга.

Согласно данным табл. 2 перечень признаков, которые, напротив, достоверно чаще наблюдаются при скоропостижной смерти от заболеваний сердца, чем при Γ (p<0,05), значительно больший.

Проанализировав эти признаки с точки зрения структур, задействованных в них, па-

тогенеза и клинических проявлений, можно сгруппировать их в несколько клиникоморфологических синдромов:

1. Острая миокардиодистрофия: острые повреждения кардиомиоцитов обнаруживаются и при скоропостижной смерти от заболеваний сердца, но различны их патогенез, клиника и морфологические проявления. Для смерти от заболеваний сердца типичны: фрагментация кардиомиоцитов, их глыбчатый распад, диссоциация, волнообразная извитость, распространенные контрактурные изменения 2-3-й степеней и распространенный миоцитолизис. В противоположность этому при смерти от Г имеются потеря исчерченности кардиомиоцитов, диссеминированный мелкоочаговый кариолизис и миоцитолизис в них и их набухание со слиянием в пласты.

Таблица 2

Гистологические признаки, более характерные для скоропос	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				потермии
Признак	Смерть от ги		Смерть от боле		ДК
Быстрая смерть	число случаев 17	% 30,9	число случаев 10	% 71,4	-1,82
Кровоизлияния в легкие	19	34,5	9	64,3	-1,35
Гемосидероз легких	8	14,5	10	71,4	-3,46
Пневмосклероз	10	18,2	10	71,4	-2,97
Слущивание макрофагов в легких	10	18,2	8	57,1	-2,49
Гранулемы в легких	5	9,1	5	35,7	-2,97
Полнокровие вен и венул сердца	5	9,1	5	35,7	-2,97
Склероз артерий сердца	2	3,6	7	50	-5,69
Эндотелий сердца, десквамация	3	5,5	4	28,6	-3,6
Отек стромы сердца	8	14,5	14	100	-4,19
Кровоизлияния в строму сердца	5	9,1	6	42,9	-3,37
Кардиосклероз	34	61,8	13	92,9	-0,88
Кардиосклероз выраженный	9	16,4	9	64,3	-2,97
Липоматоз стромы сердца	14	25,5	9	64,3	-2,01
Гипертрофия кардиомиоцитов	26	47,3	11	78,6	-1,1
Глыбчатый распад кардиомиоцитов	4	7,3	10	71,4	-4,96
Диссоциация кардиомиоцитов	6	10,9	10	71,4	-4,08
Извитость кардиомиоцитов	13	23,6	9	64,3	-2,17
Фрагментация кардиомиоцитов Глыбчатый распад миофибрилл	0	25,5	3	100 21,4	-2,97 -5,36
Плыочатый распад миофиорилл Диссоциация миофибрилл	1	1,8	6	42,9	-5,36 -4,08
Контрактуры миофибрилл	2	3,6	5	35,7	-0,65
Фрагментация миофибрилл	1	1,8	9	64,3	-0,03
Цитолиз кардиомиоцитов распространенный	4	7,3	5	35,7	-3,46
Микротромбы вен портальных трактов	3	5,5	4	28,6	-3,40
Отек пространств Диссе	8	14,5	10	71,4	-3,46
Гидропическая дистрофия гепатоцитов	4	7,3	5	35,7	-3,46
Пигмент в цитоплазме гепатоцитов	2	3,6	5	35,7	-4,96
Регенерация печени	3	5,5	5	35,7	-4,08
Гепатит портальный	7	12,7	5	35,7	-2,24
Аутолиз поджелудочной железы	4	7,3	6	42,9	-3,85
Полнокровие вен поджелудочной железы	4	7,3	4	28,6	-2,97
Отек стромы поджелудочной железы	7	12,7	12	85,7	-4,14
Липоматоз стромы поджелудочной железы	14	25,5	9	64,3	-2,01
Склероз стромы поджелудочной железы	7	12,7	6	42,9	-2,64
Гломерулосклероз почек	7	12,7	7	50	-2,97
Аутолиз канальцев почек	1	1,8	4	28,6	-5,98
Полнокровие и сладж в капиллярах	2	2.6		42.0	5.06
стромы щитовидной железы	2	3,6	6	42,9	-5,36
Отек стромы щитовидной железы Склероз стромы щитовидной железы	5 3	9,1 5,5	9	64,3 28,6	-4,25 -3,6
Размер фолликулов щитовидной железы, аномалии	3	3,3	4	28,0	-3,0
газмер фолликулов щитовидной железы, аномалий суммарно	2	3,6	3	21,4	-3,85
Десквамация эпителия фолликулов щитовидной железы	2	3,6	6	42,9	-5,36
Полнокровие в капиллярах в коре надпочечников	11	20	7	50	-1,29
Сладж в капиллярах в коре надпочечников	8	14,5	6	42,9	-2,35
Фиброз капсулы надпочечников	3	5,5	6	42,9	-4,48
Кора надпочечников, атрофия	9	16,4	8	57,1	-2,72
Кора надпочечников, гипертрофия	2	3,6	3	21,4	-3,85
Делипоидизация клубочков надпочечников	9	16,4	6	42,9	-2,09
Цитолиз в коре надпочечников	2	3,6	4	28,6	-4,48
Перестройка коры надпочечников	1	1,8	6	42,9	-6,86
Сладж в капиллярах в коре головного мозга	1	1,8	2	14,3	-3,6
Микротромбы в коре головного мозга	3	5,5	4	28,6	-5,98
Спонгиоз в коре головного мозга	1	1,8	4	28,6	-2,64
Микрокровоизлияния в кору головного мозга	7	12,7	6	42,9	-3,69
Очаги выпадения нейронов в коре головного мозга	6	11,8	9	64,3	-0,21
Набухание нейронов	24	43,6	13	92,9	-1,8
Кариолиз нейронов	24	43,6	14	100	-1,97
Цитолиз нейронов	19	34,5	12	85,7	-0,53
Хроматолиз нейронов	16	29,1	11	78,6	-0,53
Эктопия ядер нейронов	7	12,7	5	35,7	-2,58
Пикноморфные нейроны	6	10,9	5	35,7	-0,59
Пикноморфные нейроны преобладают Сателлитоз	3 46	5,5 83,6	1 13	7,1 92,9	-0,23 -0,07
Сателлитоз Сателлитоз выраженный	19	34,5	5	35,7	-0,07
Глиальные узелки в коре головного мозга	8	14,5	4	28,6	-1,47
Гематоксилиновые тельца в коре головного мозга	4	7,3	2	14,3	-1,47
	1 7	1,5		1,7,€	1,04

Такие различия, судя по нашим и данным литературы, обусловлены различием конкретных вариантов танатогенеза. Для скоропостижной смерти от ИБС и АКМП типичны аритмии, переходящие в фибрилляцию желудочков сердца, которые и проявляются извитостью кардиомиоцитов и различными формами их фрагментации [6-8]. В отличие от этого при типичной Г преобладают снижение вольтажа электрокардиограммы, замедление проводимости и урежение сердечного ритма вплоть до асистолии [2,3]. Поэтому и морфологические проявления острой миокардиодистрофии отличаются. По нашим наблюдениям при Г наблюдается тенденция к набуханию и других паренхиматозных клеток, например нефротелия канальцев почек. Однако отличия от группы сравнения по частоте встречаемости этих признаков статистически достоверны только в отношении кардиомиоцитов и гепатоцитов.

Наши данные соответствуют данным других авторов о морфологических проявлениях смерти от ИБС и АКМП [6-8], что позволяет внести ясность в противоречивые сведения о морфологических проявлениях смертельной Γ .

Причина этой противоречивости состоит в том, что ни один исследуемый признак не является строго специфичным ни для Г, ни для ИБС или АКМП. Поэтому имеет смысл говорить только о частотах встречаемости признаков и на их основании выявлять наиболее характерные проявления каждого варианта. Определенные нами статистически достоверные частоты позволили выбрать набор признаков, позволяющий различать именно те причины смерти, которые мы изучали. В частности, для Г, по нашим данным, типичны запустение капилляров, слабость отека стромы, набухание всех клеток, особенно кардиомиоцитов, диссеминированный миоцитолизис в исходе гидропической дистрофии и диссеминированный кариоцитолизис. Описанные другими авторами кариопикноз и разнообразные микроциркуляторные нарушения [4, 9] при Г действительно встречаются, но не чаще, чем при скоропостижной смерти от ИБС и АКМП, поэтому диагностического значения в контексте дифференциации этих причин они не имеют.

Особое внимание мы уделили признаку, который в литературе описан как слияние набухших кардиомиоцитов в пласты или симпласты и сдавление ими стромы [4,9]. Картина слияния кардиомиоцитов в единую массу с неразличимыми границами при Г действительно наблюдается, но окрашивание срезов на гликоген с помощью PAS-реакции (ШИК-реакции)

позволило нам установить истинный патогенез данного признака. Границы клеток при этом сохраняются, и истинного слияния не происходит. Однако при прочих причинах смерти соседние кардиомиоциты отделены друг от друга не только мембранами, но также капилляром и окружающей его крайне скудной стромой. При Г капилляры запустевают и спадаются, отек стромы не развивается, поэтому границы между клетками становятся плохо различимыми при окраске гематоксилином и эозином. При PAS-реакции стенки всех сосудов, в том числе капилляров, ярко окрашиваются и становятся заметными. Поэтому границы клеток прослеживаются даже при миоцитолизисе.

Отсутствие сдавления стромы набухшими кардиомиоцитами заметно также в тех полях зрения, где имеются тонкостенные полнокровные или частично запустевшие сосуды. Если бы строма с сосудами была сдавлена, кровь была бы выдавлена из этих сосудов, и они все оказались бы запустевшими.

Таким образом, данный признак Г имеет сложный патогенез и складывается из трех или даже четырех факторов — запустевания капилляров, отсутствия отека стромы, набухания цитоплазмы клеток и миоцитолизиса. Эти факторы не всегда выражены в равной степени и ни один из них не является строго специфичным для холодовой травмы, поэтому целесообразно рассматривать их отдельно друг от друга, как мы и поступали.

2. Синдром острых расстройств кровообращения выражен при скоропостижной смерти от заболеваний сердца и включает в себя полнокровие вен и венул миокарда, поджелудочной железы, капилляров, стаз и сладж эритроцитов в капиллярах головного мозга, щитовидной железе и коре надпочечников, микрокровоизлияния в миокард, мозг и легкие, отек стромы миокарда, поджелудочной и щитовидной желез и пространств Диссе в печени, отек мозга в форме спонгиоза, наличие микротромбов в венах портальных трактов и микрососудах мозга. При Г все эти признаки встречаются реже и выражены заметно слабее. Причина такого различия, вероятно, в том, что при скоропостижной смерти от заболеваний сердца первой нарушается именно функция сердца, тогда как реактивность остальных органов и тканей, включая сосуды, сохранена. Попытки организма компенсировать нарушенное кровообращение проявляются полнокровием эндокринных желез, участвующих в поддержании артериального давления, централизацией кровообращения в виде повышенного кровенаполнения сосудов мозга

- и сердца [10,11]. Быстрый темп развития нарушения кровообращения и резко наступивший венозный застой приводит к более яркому, чем при гипотермии, наполнению кровью вен и венул, к обилию микрокровоизлияний и отеку стромы внутренних органов [12]. Что касается коагулопатии, то она наиболее характерна для смерти от ишемической болезни сердца и служит одним из факторов ее обострения [10].
- 3. Синдром острых повреждений нейронов наблюдается при обеих нозологических формах, поскольку смерть организма не может наступить без смерти мозга, но при разных механизмах умирания он различается морфологически. В типичных случаях скоропостижной смерти от заболеваний сердца обнаруживаются острые изменения нейронов по типу набухания, хроматолиза, эктопии ядер, кариолиза, цитолиза, появления пикноморфных нейронов (сочетающих гиперхромию цитоплазмы и кариопикноз), а также распросателлитоз без страненный выраженной нейронофагии. Последний факт, как и наличие пикноморфных нейронов по нашим данным - это морфологические проявления быстрой смерти. Наши данные позволяют разрешить противоречия, имеющиеся в данных литературы о морфологии изменений нейронов при смертельной Г. Все описанные разными авторами изменения, действительно, наблюдаются. Различны лишь их выраженность и соотношение. Клетки с необратимыми изменениями в виде кариолизиса или кариопикноза при Г единичны, клетки с гиперхромной базофильной цитоплазмой редки.
- 4. Респираторный дистресс-синдром. При смертельной Г, помимо отсутствия отека легких и десквамативных процессов, наличия бронхоспазма и гиперсекреции слизи, описанных в литературе [14], часто встречается повышенное содержание нейтрофильных лейкоцитов в сосудах разных органов, но наиболее типична такая реакция для легких, при которой лейкоциты имеют тенденцию к краевому стоянию и выходу из сосудов в альвеолы. При отсроченной смерти в клинике данная реакция перерастает в очаговую гнойную пневмонию. Ее обычно квалифицируют как бронхопневмонию, но это неверно, так как никакого бронхита при ее начале не отмечается и пневмония начинается не с него, а именно с сосудов. Для скоропостижной смерти от болезней сердца подобные реакции не характерны и не встретились нам ни разу.
- 5. Синдром хронического повреждения миокарда. При скоропостижной смерти от бо-

- лезней сердца почти всегда наблюдаются склероз стенок коронарных и интрамуральных артерий, кардиосклероз различных видов и степеней, липоматоз стромы миокарда, гипертрофия и атрофия некоторых кардиомиоцитов. При смерти от гипотермии все эти признаки отсутствуют или выражены незначительно.
- 6. Синдром острого стресса в фазе истощения. Для умерших скоропостижно от болезней сердца типична выраженная и распространенная делипоидизация коры надпочечников, захватывающая даже клубочковый слой и доходящая до степени цитолиза, т.е. некроза отдельных клеток. При Г кора надпочечников не выглядит столь истощенной. Видимо, это вызвано тем, что холод, замедляя все биохимические реакции и физиологические функции, снижает реактивность эндокринной системы, последняя недостаточно активна, чтобы поддержать угасающее кровообращение, но сама при этом сохраняется лучше. Кроме того, надпочечники, возможно, играют роль в компенсации функций сердца, способствуя латентному течению его заболеваний, и истощение их функциональных возможностей способствует срыву компенсации и проявлению болезни [16,17]. Связь обострений сердечных заболеваний с эмоциональными стрессами общеизвестна, и морфологические изменения надпочечников доступны наблюдению проявления этой связи.
- 7. Фоновые хронические заболевания. У умерших скоропостижно от болезней сердца статистически достоверно повышена частота признаков различных хронических заболеваний, не связанных непосредственно с причиной смерти: гемосидероз альвеолярных макрофагов, пневмосклероз и наличие в ткани легких различных гранулем, портальный гепатит, признаки поражения печени в виде гидропической дистрофии гепатоцитов, их липофусциноза, признаки усиленной регенерации паренхимы печени (разнообразие размеров гепатоцитов и их ядер, наличие двуядерных клеток), склероз и липоматоз стромы поджелудочной железы, гломерулосклероз в почках, наличие глиальных узелков и гематоксилиновых телец в коре головного мозга. Одной из причин, объясняющей это, является различие в возрасте: средний возраст умерших от Г в нашем исследовании составил 46,4 года, умерших от болезней сердца – 54,4 года. Вторая причина – наличие повреждений других органов, вызванных злоупотреблением алкоголем. Что касается ишемической болезни сердца, то она обычно тоже связана с неправильным образом жизни (курением, стрес-

сами и т.д.), который приводит и к другим нарушениям, в частности к перестройке структуры эндокринных желез, артериальной гипертензии и атеросклерозу сосудов головного мозга, проявляющемуся гломерулосклерозом и глиальной реакцией на повреждение нервной ткани. Пневмосклероз и гепатит тоже можно связать с нездоровым образом жизни этой категории людей [19].

Заключение

Таким образом, нами предложен набор признаков, статистически достоверно позволя-

нощих дифференцировать друг от друга исследуемые причины смерти: признаки, характеризующие скорость умирания, начальные проявления респираторного дистресс-синдрома, особенности острого нарушения кровообращения, характер и выраженность острого повреждения кардиомиоцитов и нейронов, спектр фоновых хронических заболеваний и проявлений хронического стресса. Кроме того, нами приводятся объяснения и обоснования патогенеза и диагностического значения признаков, описанных ранее в литературе.

Сведения об авторах статьи:

Халиков Айрат Анварович — д.м.н., доцент, зав. кафедрой судебной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-19-42. E-mail: remixmedfarm@yandex.ru.

Саперовская Валерия Евгеньевна – заочный аспирант кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: remixmedfarm@yandex.ru.

Сагидуллин Рафаэль Хамитович — заочный аспирант кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: remixmedfarm@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Мечукаев, А. А. Судебно-медицинская оценка причин смерти от действия климато-географических факторов у туристов и альпинистов в условиях высокогорной местности: дисс.... канд. мед. наук. М., 2007. 168 с.
- 2. Mallet, M.L. Pathophysiology of accidental hypothermia/ M.L. Mallet // Q. J. Med. 2002. Vol. 95. P. 775-785.
- 3. Мищук, Н.Е. Холодовая болезнь (гипотермия)/ Н.Е. Мищук // Медицина неотложных состояний. 2006. Т.5, № 4. С.42-47.
- 4. Шигеев, В.Б. Холодовая смерть./ С.В.Шигеев, Е.М. Колударова. М., 2004. 184 с.
- 5. Общее переохлаждение организма. Посмертное промерзание трупа: практическое пособие / В.И. Витер [и др.] М.: ФГБУ РЦСМЭ Минздравсоцразвития России, 2013. 96 с.
- 6. Кактурский, Л.В. Внезапная сердечная смерть (Клиническая морфология). М.: Медицина для всех, 2000. 127 с.
- 7. Капустин, А.В. О диагностическом значении острых микроскопических изменений миокарда/ А.В. Капустин// Судебномедицинская экспертиза. 2000. Т.43, № 1. С. 7-11.
- 8. Капустин, А.В. О морфологическом признаке фибрилляции желудочков сердца./ А.В. Капустин// Судебно-медицинская экспертиза. 1999. Т.42, № 6. С. 10-12.
- 9. Асмолова, Н.Д. Патоморфология переохлаждения организма и смерти от общей холодовой травмы / Н.Д. Асмолова, Р.А. Назарова, В.А. Зазулин // Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы трупа: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 90-летию Санкт-петербургского ГУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» (5-6 июня 2008 года) / под ред. В.А. Клевно, В.Д. Исаков. СПб., 2008. С.70-74.
- 10. Пальцев, М.А. Патологическая анатомия: учебник. В 2 т.– М.: Медицина, 2000. Т.1. 528 с.
- 11. Пиголкин, Ю.И. Роль нейровегетативных и местных эндокринных изменений в стресс-реакции организма на травму спинного мозга/ Ю.И. Пиголкин, И.Н. Богомолова// Руководство по реабилитации лиц, подвергшихся стрессорным нагрузкам. М.: Медицина, 2004. C.338-350.
- 12. Установление причины и темпа смерти в судебно-медицинской практике/ Л.Н. Исхизова [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. 2005. Т. 48, № 2. С. 8-12.
- 13. Чудаков, А.Ю. Механизмы повреждающего действия общего переохлаждения на организм человека и судебно-медицинская оценка признаков смерти от холода: автореф. дисс. . . . д-ра мед. наук. СПб., 2000. 41с.
- 14. Осьминкин, В.А. Судебно-медицинская оценка патоморфологии адаптационных процессов в дыхательной системе при действии низких температур: автореф. дисс.... д-ра мед. наук. Ижевск, 1996. 44с.
- 15. Тимофеев, И.В. Патология лечения: руководство для врачей. СПб.: Северо-Запад, 1999. 656 с.
- 16. Кунгурова, В.В. Морфология надпочечника человека при различных видах смерти в судебно-медицинской практике /В.В. Кунгурова// Актуальные аспекты судебной медицины.— Ижевск: Экспертиза, 1999. Вып.5. С.82-84.
- 17. Богомолов, Д.В. О морфологических признаках наличия, интенсивности и длительности стресса у погибшего. Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики на современном этапе/ Д.В. Богомолов, И.Н. Богомолова, Г.Г. Семенов//Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Российского центра судебно-медицинской экспертизы (18 20 октября 2006 г., Москва) / под ред. В.А. Клевно. М.: РИО ФГУ «РЦСМЭ Росздрава», 2006. С.259-261.
- 18. Судебно-медицинская диагностика отравлений этанолом и его суррогатами по морфологическим данным/ И.Н. Богомолова [и др.] /под ред. Ю.И. Пиголкина. М.: МИА, 2004. 439 с.
- Пальцев, М.А. Патологическая анатомия: учебник. В 2 т. М.: Медицина, 2001. Т.2. Ч.1. 736 с.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.015.33 © Коллектив авторов, 2017

Г.Г. Давлятова, Л.А. Валеева, М.А. Уразбаев, Р.М. Киреева, А.А. Бахтигареева, К.В. Насырова

ТИЕТАНИЛКСАНТИНЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ КЛАСС СОЕДИНЕНИЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

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

Поиск новых психотропных средств является одной из актуальных задач фармакологии. Работы отечественных и зарубежных авторов указывают на наличие психотропной активности у производных ксантина. Скрининг психотропных средств осуществляется путем изучения их влияния на поведение экспериментальных животных. Целью настоящего исследования явилось изучение действия новых тиетансодержащих производных ксантина на индивидуальное поведение белых беспородных мышей в тесте «открытое поле». Исследовано 25 вновь синтезированных соединений. Вещества вводили однократно внутрибрюшинно в двух дозах (1/10 и 1/100 от молекулярной массы).

Установлено, что новые производные тиетанилксантина изменяют поведение животных в тесте «открытое поле». Характер действия зависит от химической структуры соединения. Вещества Ф-34, Ф-61, Ф-86, Ф-102, ИА-4, УМ-23, Ф-101, Ф-147, Ф-159 оказывают седативное, Ф-30 – активирующее и противотревожное действия, Ф-45, Ф-102, Ф-106 и Ф-164 – противотревожное действие на белых беспородных мышей.

Ключевые слова: тиетанилксантины, тест «открытое поле», психотропная активность, белые беспородные мыши.

G.G. Davlyatova, L.A. Valeeva, M.A. Urazbaev, R.M. Kireeva, A.A. Bakhtigareeva, K.V. Nasyrova THIETANYLXANTHINES – A PROMISING CLASS OF COMPOUNDS OF PSYCHOPHARMACOLOGICAL ACTION

Search of new psychotropic drugs is one of relevant problems of pharmacology. Works of domestic and foreign authors indicate the presence of psychotropic activity in xanthine derivatives. Screening of psychotropic drugs is carried out by studying their influence on behavior of experimental animals. The purpose of the research was studying of action of new thietan-containing xanthine derivatives on individual behavior of white outbred mice in the "open field" test. 25 newly synthesized compounds were investigated. Single injection of substances were made intraperitoneally in two doses (1/10 and 1/100 from molecular weight).

It is established that new derivatives of thietanylxanthine change the behavior of animals in the "open field" test. The nature of action depends on chemical structure of the compound. The substances F-34, F-61, F-86, F-102, IA-4, UM-23, F-101, F-147, F-159 have sedative, F-30 - activating and antianxiety, F-45, F-102, F-106 and F-164 - antianxiety action on white outbred mice.

Key words: thietanylxanthines, "open field" test, psychotropic activity, white outbred mice.

Производные ксантина в настоящее время широко используются в медицинской практике. Кофеин применяют как психостимулирующее, теофиллин и эуфиллин как бронхолитические средства, а пентоксифиллин в качестве антиагрегантного средства [9]. Кроме этого, отечественными и зарубежными авторами среди синтетических производных ксантина обнаружены соединения, обладающие противомикробной, противогрибковой, противовииммунотропной, анальгетической, противовоспалительной, противоопухолевой и антидепрессивной активностями [1,6]. Обзор литературных данных указывает на перспективность поиска среди производных ксантина новых фармакологически активных веществ, в том числе и психотропных. При скрининге любого типа психотропного действия необходимо определение влияния новых соединений на индивидуальное поведение животных, для этого выполняется тест «открытое поле».

Цель исследования – изучить влияние новых тиетансодержащих производных ксан-

тина на индивидуальное поведение мышей в тесте «открытое поле».

Материал и методы

Исследование было проведено на 240 беспородных мышах-самцах массой 20-23 г, выращенных в ГУП «Иммунопрепарат» (г. Уфа). Животные находились в стандартных условиях вивария при естественном светотемновом режиме, свободном доступе к воде и полнорационному корму в соответствии с ГОСТом Р50258–92. При выполнении экспериментов были строго соблюдены требования Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986 г.), приказа МЗ РФ от 01 апреля 2016 г. № 199н "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики".

Животные были распределены на контрольные и опытные группы по 6-8 животных. Было проведено 5 серий экспериментов.

Объектом исследования стали 25 новых производных тиетанилксантина, синтезирован-

ных на кафедре фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии ФГБОУ БГМУ Минздрава России с лабораторными шифрами: Ф-30,Ф-33, Ф-34, Ф-45, Ф-61, Ф-63,Ф-86,Ф-101,Ф-102,Ф-106,Ф-115, Ф-143,Ф-144,Ф-147,Ф-149, Ф-159,Ф-164, Ф-183,Ф-184,Ф-185,Ф-186,Ф-187,Ф-194, иа-4 и ум-23 [7].

Исследуемые соединения вводили однократно внутрибрюшинно в виде суспензии (0,1 мл на 10 г массы тела) за 30 мин до тестирования в дозах, равных 1/10 и 1/100 от молекулярной массы. Суспензию готовили ех tempore в 0,9% растворе натрия хлорида, используя стабилизатор Твин-80. Опытные группы получали исследуемые соединения, а контрольные — физиологический раствор с добавлением Твина-80 (плацебо).

Влияние новых производных ксантина на индивидуальное поведение мышей определяли по тесту «открытое поле», в котором ре-

гистрировали количество и длительность паттернов: перемещение (П), исследование отверстий (Н), вертикальная стойка (Вс), стойка с упором (Су), число заходов в центр (Ц), число актов груминга (ДГ), длительность груминга (ДГ), дефекация (Д), уринация (У). Вычисляли ориентировочно-исследовательскую активность (ОИА), которая соответствует сумме паттернов H, Вс и Су.

Статистический анализ проводили с помощью программы «Statistica 6.1», используя непараметрический критерий Манна–Уитни. Отличия считали достоверными при p<0,05 [3,8].

Результаты и обсуждение

По результатам теста «открытое поле» было установлено, что ряд новых производных тиетанилксантина оказывают существенное влияние на индивидуальное поведение белых беспородных мышей (см. таблицу).

Таблица Влияние однократного введения новых производных ксантина на параметры индивидуального поведения в тесте «открытое поле»

Группа	П (ДА)	Н	Вс	Су	Ц	ΑΓ	ДГ	Д	У	ОИА
Серия 1	п (дл)	11	БС	Су	ц	Ai	Ді	д	3	OHA
Контроль	103 [80;119]	18[16;26]	1[0;4]	11[6;15]	7,5[6;11,5]	1[0;2]	2[0;5]	1[1;2]	[0;0]0	32[21;44]
Ф-30	103 [00,117]	10[10,20]	1[0,4]	11[0,13]	7,5[0,11,5]	1[0,2]	2[0,5]	1[1,2]	0[0,0]	32[21,44]
34,5 мг/кг	104[102;107]	14[13;18]	0[0;0]	7,5[3;10]	5[2;6]	1[0;1]	4[0;5]	0,5[0;2]	0,5[0;1]	21[18;35]
Ф-30	104[102,107]	14[13,10]	0[0,0]	7,5[5,10]	3[2,0]	1[0,1]	7[0,5]	0,5[0,2]	0,5[0,1]	21[10,33]
3,45 мг/кг	105[97;153]	22[18;35]	2[1;11]	23*[16;30]	24*[15;40]	0[0;3]	0[0;12]	1[0;2]	[0;0]0	59*[39;60]
Ф-33	103[77,133]	22[10,33]	2[1,11]	23 [10,30]	21 [13,10]	0[0,5]	0[0,12]	1[0,2]	0[0,0]	37 [37,00]
34,9 мг/кг	63[62;65]	13[13;27]	2[1;3]	9,5[9;11]	4*[2;4]	0,5[0;1]	2,5[0;5]	1[0;1]	[0;0]0	25[23;40]
Ф-33	00[02,00]		-[-,-]	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	. [=, .]	0,0[0,-]	_,_[,,,,	-[-,-]	0[0,0]	
3,49 мг/кг	77[62;83]	18[12;21]	1[0;1]	17[12;17]	11[7;23]	1[0;1]	3[0;10]	0[0;3]	[0;0]0	34[30;35]
Ф-34	[==,==]	[,]	-[-,-]	[,]	[.,]	-[-,-]	0[0,00]	0[0,0]	0[0,0]	- 1[- 0,00]
35 мг/кг	120[92;122]	25[22;26]	0[0;0]	6[1;20]	5,5[3;8]	1,5[1;3]	5,5[3;7]	0,5[0;2]	[0;0]0	33[30;44]
Ф-34						7 6 7 3	, , ,			
3,5 мг/кг	41*[37;44]	3*[0;4]	0[0;0]	1*[0;1]	3[1;7]	1[0;4]	8[0;18]	0[0;2]	[0;0]0	4*[0;5]
Ф-45										
36,3 мг/кг	86[84;88]	21,5[16;26]	0,5[0;1]	12[9;14]	5,5[3;9]	1[0;2]	7,5[0;10]	0,5[0;2]	0[0;0]	33,5[25;40]
Ф-45										
3,63 мг/кг	122[108;140]	12*[12;15]	1[0;7]	11[9;13]	21*[13;27]	0[0;1]	0[0;3]	0[0;2]	0[0;0]	33[26;41]
Ф-61										
37 мг/кг	77,5*[63;83]	18[7;19]	0[0;0]	8,5[6;12]	6[3;8]	1[0;3]	5[0;14]	1[0;2]	0[0;0]	22[15;33]
Ф-61										
3,7 мг/кг	51*[16;67]	7*[7;10]	0[0;3]	4[0;9]	6[1;15]	0[0;1]	0[0;2]	0[0;1]	0[0;0]	17*[16;18]
Серия 2										
Контроль	102 [78;108]	21[16;26]	2[1;5]	10[8;15]	8[6;11]	1[0,5;1]	2[0;5]	1[1;1]	0[0;0]	36[24;46]
Ф-63										
37,7 мг/кг	88[81;109]	25[19;27]	3[0;3]	14[14;19]	8[5;11]	1[1;1]	8[1;11]	0[0;2]	0[0;0]	37[27;40]
Ф-63										
3,77 мг/кг	78[47;95]	9[7;22]	0[0;0]	12[7;12]	8[5;13]	3*[2;10]	15*[13;31]	0[0;2]	0[0;0]	21[14;34]
Φ-86										
38 мг/кг	62*[62;74]	11*[8;14]	0*[0;0]	11[8;14]	2*[2;4]	0[0;1]	0[0;2]	2[1;2]	0[0;0]	22*[21;25]
Ф-86	1105101 115	0450 03	050.53	5 54 403	1,751,003	050.43	050.23	010.23	010 07	2051 5 225
3,8 мг/кг	113[101;117]	9*[2;9]	0[0;5]	7[1;18]	17[1;20]	0[0;1]	0[0;2]	0[0;2]	0[0;0]	28[16;32]
Ф-101	107510 < 1103	1716 253	251 47	10510 103	0.515.103	1.550.07	750 113	010 03	010 03	20122 407
40 мг/кг	107[106;110]	17[6;25]	3[1;4]	13[12;19]	8,5[5;12]	1,5[0;2]	7[0;11]	0[0;0]	0[0;0]	38[33;49]
Ф-101	100524-1063	2*[1.27	110.27	0[0.10]	2210.203	00.17	000.113	0*10.03	010.03	10*[11.14]
4 мг/кг	100[24;196]	2*[1;3]	1[0;2]	9[9;10]	23[0;38]	0[0;1]	0[0;11]	0*[0;0]	0[0;0]	12*[11;14]
Ф-102	56*[20:75]	10*[2:20]	00.2.51	12[2.21]	11[4:17]	1[0:2]	6[0:11]	000.11	010-01	2014-441
39,5 мг/кг Ф-102	56*[39;75]	10*[3;20]	0[0;3,5]	13[2;21]	11[4;17]	1[0;2]	6[0;11]	0[0;1]	0[0;0]	30[4;44]
	50166.601	16[14:29]	0.5[0.2.5]	0[2:16]	12*[0.15]	0[0:1]	0[0.7]	0[0:1.5]	0[0;0]	201221401
3,95 мг/кг Ф-106	58[66;68]	16[14;28]	0,5[0;3,5]	9[3;16]	12*[8;15]	0[0;1]	0[0;7]	0[0;1,5]	טנָט;ט]	29[22;40]
	87[69;107]	13*[10;15]	3[3;5]	20*[19;23]	5,5[4;7]	1[0;1]	4[0;8]	1[1;1]	1[0;1]	37[24;39]
36,7 мг/кг Ф-106	0/[09,10/]	13.[10,13]	ار,داد	20 [19,23]	3,3[4,7]	1[0,1]	4[0,0]	1[1,1]	1[0,1]	31[44,39]
	118[115;128]	24[24;26]	5[0;16]	18[15;19]	21*[15;29]	1[0;8]	6[0;33]	0[0;2]	0[0;0]	41[18;50]
3,07 MI/KI	110[113,120]	24[24,20]	2[0,10]	10[13,19]	21 [13,29]	1[0,0]	[دد,نان	0[0,∠]	0[0,0]	+1[10,50]

									продолже	ение таблицы
Серия 3 Контроль	103 [77;108]	18[16;25]	1[0;5]	13[6;15]	8,5[7;12]	1[0;2]	1[0;2]	1[1;1]	0[0;0]	37[24;48]
Ф-115 36,3 мг/кг	74[46;91]	14[8;20]	0,5[0;1,5]	7[3;11]	5,5[2,5;8,5]	1[0,5;1,5]	3[1;22]	0*[0;0,5]	0[0;0]	23[14;30]
Ф-115 3,63 мг/кг	70[68;11]	12[8;16]	4[1;5]	21[13;22]	14[9;21]	2[0;5]	7[0;16]	0*[0;0]	0[0;0]	30[30;40]
Ф-143										
37,9 мг/кг Ф-143	99[95;105]	15[15;21]	2,5[0,5;5,5]	19[12;26]	6,5[4;10]	1,5[0,5;3]	6[1,5;11]	0[0;1,5]	0[0;0]	33[32;38]
3,79 мг/кг Ф-144	86[74;91]	12[9;16]	3[2;4]	15[13;20]	8[7;12]	2[0;2]	8[0;9]	0*[0;0]	0[0;0]	33[27;34]
36,7 мг/кг Ф-144	114[97;126]	25[24;27]	3,5[0;8]	8[4;22]	6,5[6;12]	1[1;3]	5[5;7]	2*[2;3]	0[0;0]	46[36;54]
3,67 мг/кг	102[123;147]	16[19;26]	0[0;0]	9[1;16]	17[1;25]	1[0;1]	4[0;11]	0[0;2]	0[0;0]	25[28;42]
Ф-147 38,7 мг/кг	88[78;90]	15[9;19]	0[0;1]	5[5;12]	6[5;7]	1[0;1]	1[0;5]	1[0;1]	0[0;0]	28[24;28]
Ф-147 3,87 мг/кг	90[91;102]	16[10;20]	2[1;2]	3*[1;4]	5[3;17]	0[0;1]	0[0;10]	0[0;1]	0[0;0]	13*[22;40]
Ф-149 3,7 мг/кг	83[76;104]	18[18;22]	1[0;5]	8[8;16]	8[8;10]	1[0;1]	2[0;2]	1[0;1]	0[0;0]	27[27;39]
Ф-149 3,7 мг/кг	96[98;103]	12[12;20]	2[1;7]	5[4;8]	9[7;13]	1[0;2]	3[0;26]	0*[0;0]	0[0;1]	26[18;27]
Серия 4 Контроль	71[55;90]	15[11;22]	2,5 [0;8]	14 [10;16]	7 [5;11]	2[1;2]	8 [4;13]	1 [0;1]	0[0;1]	36[27;42]
Ф-159										
27,3 мг/кг Ф-159	68[61;72]	11[7;26]	0[0;0]	13[3;14]	2[1;6]	1[0;1]	6[0;8]	1[1;3]	0[0;0]	20[12;43]
2,73 мг/кг Ф-164	70[40;80]	13[9;15]	5[5;6]	6*[5;8]	5[4;6]	1[0;1]	2[0;3]	0*[0;0]	0[0;0]	24*[20;29]
29,9 мг/кг Ф-164	64[11;84]	21[15;28]	1[0;9]	9[5;17]	8[6;10]	1[0;1]	2[1;6]	0[0;0]	0[0;0]	32[18;46]
2,99 мг/кг	87[87;136]	17[15;18]	4[4;5]	8[7;10]	15*[12;17]	1*[1;2]	2[2;8]	1[1;2]	0[0;0]	28[28;31]
Серия 5 Контроль	94[85;96]	13[11;17]	5[2;8]	22[14;25]	9[8;11]	1[0;1]	1[0;6]	0[0;1]	0[0;0]	42[31;49]
Ф-183 29,6 мг/кг	78[71;83]	27[11;31]	2[0;3]	15[9;17]	9[2;9]	2[2;3]	9*[7;14]	0[0;0]	0[0;0]	38[27;50]
Ф-183 2,96 мг/кг	106[80;122]	10[9;18]	0[0;5]	10[7;16]	13[11;15]	0[0;0]	0[0;0]	1[0;1]	0[0;0]	24[20;26]
Ф-184 31 мг/кг	105[93;119]	19[14;32]	5[1;8]	18[11;19]	10[9;13]	1[0;1]	3[0;6]	0[0;0]	0[0;1]	46[31;52]
Ф-184 3,1 мг/кг	84[62;94]	15[12;16]	4[2;12]	17[14;19]	11[10;20]	1[0;2]	2[0;5]	0[0;0]	0[0;0]	37[36;38]
Ф-185 32,4 мг/кг	112[93,5;150]	21[18;24]	1*[0;2]	18[17;19]	11[10;12]	0[0;0]	0[0;0]	0[0;0]	0[0;0]	40[35;44]
Ф-185 3,24 мг/кг		12[8;19]	0*[0;3]	11[6;15]	14[11;17]	0[0;1]	0[0;0]	0[0;0]	0[0;0]	24[16;39]
Ф-186 32,4 мг/кг	86[74;89]	14[9;15]	0*[0;1]	7*[2;7]	3*[3;5]	0[0;0]	0[0;0]	0[0;1]	0[0;0]	23[16;24]
Ф-186										
3,24 мг/кг Ф-187	87,5[83;102]	17[15;18]	1[0;6]	12[5;16]	18[13;20]	0[0;1]	0[0;2]	0[0;0]	0[0;0]	28[21;37]
33,8 мг/кг Ф-187	84[72;103]	19[13;24]	1*[0;2]	11[7;19]	8[7;8]	2[1;3]	7[2;10]	0[0;1]	0[0;0]	34[23;41]
3,7 мг/кг Ф-194	105[96;117]	15[13;16]	3[2;3]	8*[6;15]	8[5;14]	1[1;2]	5[4;6]	0[0;0]	0[0;0]	25[23;34]
3,7 мг/кг Ф-194	70[65;72]	17[9;17]	0*[0;1]	15[14;16]	4[2;5]	1[0;1]	2[0;12]	0[0;0]	0[0;0]	31[26;33]
3,7 мг/кг	87[66;90]	12[11;15]	4[2;5]	10*[8;12]	13[4;15]	1[0;2]	4[0;10]	0[0;1]	0[0;0]	29[26;31]
Серия 6 Контроль	89[62;112]	8[5;12]	0[0;3]	12[10;19]	3[1;8]	0[0;0]	0[0;0]	1[0;2]	0[0;0]	23[18;27]
ИА- 4 44 мг/кг	34*[29;44]	4*[4;5]	0[0;0]	0*[0;2]	1[0;2]	0[0;1]	0[0;5]	0[0;0]	0[0;0]	5*[4;6]
ИА- 4 4,4 мг/кг	46,5[18,5;77]	9[8;11]	0[0;1]	6[3;13]	2[2;8]	1[1;1]	7*[5;14]	0[0;1]	0[0;0]	15[11;17]
УМ-23 52 мг/кг	67[63;80]	3,5[0;9,5]	0[0;4]	9,5[9;10]	2,5[0;6,5]	0[0;0]	0[0;0]	0[0;0,5]	0[0;0]	15,5[10;22,5]
УМ-23 5,2 мг/кг	55*[54;59]	9[8;10]	0[0;0]	10[2;12]	2[2;4]	0[0;1]	0[0;8]	1[1;2]	0[0;0]	21,5[15;23]
_ J,∠ MI/KI	JJ [J4,J7]	√[0,1U]	υ[υ,υ]	10[2,12]	∠[∠,+]		U[U;6]		∪[∪,∪]	41,0[10,43]

Примечание. В таблице представлены медиана (Ме) и межквартильный размах [25%;75%]. * р<0,05 − уровень достоверности для критерия Манна–Уитни по отношению к контролю соответствующей серии.

Действие исследуемых веществ имело разнонаправленный характер, связанный, повидимому, с отличиями в химической струк-

туре. Так, соединения Ф-34, Ф-61, Ф-86, Ф-102, ИА-4, УМ-23 статистически достоверно уменьшали длительность паттерна перемеще-

ние, что свидетельствует о подавлении двигательной активности мышей. При этом наиболее сильное седативное действие отмечено у соединений Φ -34, Φ -61, Φ -102, Ψ -4, которые снижали двигательную активность животных более чем в 2 раза.

Вещества Ф-34, Ф-61, Ф-86, ИА-4 подавляли также ОИА. Наиболее сильный эффект произвели соединения Ф-34, который уменьшал ОИА мышей в 8 раз и ИА-4 — в 4 раза по сравнению с контролем.

Таким образом, соединения Ф-34, Ф-61, Ф-86 и ИА-4 обладают наиболее выраженным селативным действием.

ОИА подавляли также Ф-101, Ф-147, Ф-159, но их действие было менее выраженным, чем у предыдущих соединений.

Количество заходов в центральную зону (показатель возможного анксиолитического действия) достоверно увеличивалось под влиянием Ф-45, Ф-106 и Ф-164 в 2,8, 2,8 и 2,1 раза соответственно по сравнению с контролем.

После введения Ф-33, Ф-86 и Ф-186 животные реже посещали центральный отсек открытого поля по сравнению с контрольными животными. Можно предположить об анксиогенном действии данных веществ, однако, судя по значениям интегральных критериев, уменьшение количества заходов в центральный отсек поля может быть проявлением седативного действия.

Действие соединения Ф-30 несколько отличалось от других производных тиетанилксантина. Он повышал ОИА, количество стоек с упором и количество заходов в центр в 1,8, 2,1 и 3,2 раза соответственно по сравнению с контролем, что указывает на наличие у этого вещества активирующего и противотревожного действий.

Таким образом, среди производных тиетанилксантина имеются соединения, обладающие седативным, активирующим и противотревожным действиями. Полученные результаты свидетельствует о перспективности поиска новых психотропных средств среди производных тиетанилксантина.

Выводы

Изучено влияние новых тиетансодержащих производных ксантина на индивидуальное поведение мышей в тесте «открытое поле».

Седативное действие на белых беспородных мышей оказывают производные тиетанилксантина Ф-34, Ф-61, Ф-86, Ф-102, Ф-101, Ф-147, Ф-159, ИА-4 и УМ-23. Наиболее выраженный седативный эффект выявлен у Ф-34, Ф-61 и ИА-4.

Противотревожное действие выявлено у соединений Φ -45, Φ -106 и Φ -164. Активирующее и противотревожное действия оказывает соединение Φ -30.

Сведения об авторах статьи:

Давлятова Гульнара Гаяновна – ассистент кафедры фармако̂логии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)2 -72-49-25. E-mail: madina_gabashi@mail.ru.

Валеева Лилия Анваровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)2 -72-49-25. E-mail: bsmu.pharmacology2@yandex.ru.

Уразбаев Максат Азатович — ассистент кафедры фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 271-23-16. E-mail: great-blood-mak@mail.ru.

Киреева Раиса Масгутовна — к.м.н., доцент фармакологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, З. Тел./факс: 8(347)2 -72-49-25. E-mail: bsmu.pharmacology2@yandex.ru.

Бахтигареева Альбина Азатовна — студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: albina5528@gmail.com.

Насырова Ксения Владиленовна — студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: n_kseniya2013@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Гельман, В.Я. Получение обобщенных критериев для оценки поведения крыс в условиях открытого поля / В.Я. Гельман, С.И. Кременевская // Физиологический журнал СССР. − 1990. − Т.76, №4. − С.553-556.
- 2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
- 3. Изучение нейропсихофармакологических эффектов нового производного глутаминовой кислоты соединения РГПУ-197 / В.В. Багметова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. − 2012. − Т.10, №1. − С.54-59.
- 4. Синтез и антидепрессивные свойства гидразида 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Л.А. Валеева [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т.50, №6. С. 8-11.
- Синтез и биологическая активность 8-бензилилиденгидразино-3-метил-7-β-метоксиэтилксантинов / Н.И. Романенко [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т.48, №7. – С. 26-29.
- 6. Филипенко, Ю.В. Синтез и биологическая активность новых N-1-замещенных 7-(тиетанил-3)ксантинов: дис. ... канд. фарм. наук. Самара, 2006.- 183 с.
- 7. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, 2-е изд., перер. и доп. М.: Медицина, 2005. 832 с.
- 8. Хафизьянова, Р.Х. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии / Р.Х. Хафизьянова, И.М. Бурыкин, Г.Н. Алеева. Казань: Медицина, 2006. 374 с.
- 9. Шимановский Н.Л. Молекулярная и нанофармакология / Н.Л. Шимановский, М.А. Епинетов, М.Я. Мельников. М.: Физикоматематическая литература, 2010. 624 с.

Г.Г. Давлятова, Л.А. Валеева, Ф.А. Халиуллин, И.Л. Никитина, Э.А. Кадырова, А.А. Бахтигареева

ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНЫХ СВОЙСТВ 3-МЕТИЛ-7-(1,1-ДИОКСОТИЕТАНИЛ-3)-8-ЦИКЛОГЕКСИЛАМИНО-1-ЭТИЛКСАНТИНА ПРИ ИХ ХРОНИЧЕСКОМ ВВЕДЕНИИ

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

В статье представлены результаты изучения антидепрессивного действия нового производного тиетанилксантина – 3-метил-7-(1,1-диоксотиетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантина лабораторный шифр Ф-102) при его хроническом введении. Опыты поставлены на белых беспородных мышах. Соединение Ф-102 вводили внутрибрющинно в дозе 1,6 мг/кг 1 раз в сутки в течение 14 дней. В исследовании использовали тесты TST(«tail suspension test»), FST («forced swim test») и «открытое поле».

Установлено, что Ф-102 при хроническом введении в минимальной эффективной дозе оказывает на белых беспородных мышей антидепрессивное действие. В тесте FST Ф-102 снижает значимый показатель антидепрессивного действия — индекс депрессивности (ИД) — на 39% по сравнению с контролем. По данному показателю соединение Ф-102 не уступает препарату сравнения флуоксетину. В тесте TST Ф-102 статистически значимых изменений не вызывает. Не выявлено влияния Ф-102 на паттерны индивидуального поведения в тесте «открытое поле», что свидетельствует об отсутствии психостимулирующего или психоседативного действий нового производного тиетанилксантина.

Ключевые слова: 3-метил-7-(1,1-диоксотиетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантин, антидепрессивная активность, хроническое введение, белые беспородные мыши, тесты FST, TST.

G.G. Davlyatova, L.A. Valeeva, F.A. Khaliullin, I.L. Nikitina, E.A. Kadyrova, A.A. Bakhtigareeva

STUDY OF THE ANTIDEPRESSANT PROPERTIES OF 3-METHYL-7- (1,1-DIOXOTHIETHANYL-3) -8-CYCLOHEXYLAMINE-1-ETHYLXANTHINE AT CHRONIC INTRODUCTION

The article presents the results of the study of the antidepressant effect of one of the new derivatives of thitanylxanthine - 3-methyl-7- (1,1-dioxothetanyl-3) -8-cyclohexylamino-1-ethylxanthinea at chronic administration (laboratory code F-102). The experiments were performed on white outbred mice. Compound F-102 was administered intraperitoneally at a dose of 1.6 mg / kg once daily for 14 days. The study used TST ("tail suspension test"), FST ("forced swim test") and "open field" tests.

It has been established that F-102, when administered chronically, has an antidepressant effect on white outbred mice. In the FST test, F-102 reduces the significant index of antidepressant action - depressive index (ID) by 39% compared to the control. According to this indicator, compound F-102 is not inferior to the drug of comparison fluoxetine. In the TST test, F-102 does not cause statistically significant changes. In the "open field" test, the influence of F-102 on the patterns of individual behavior was not revealed, which indicates that there is no psychostimulating or psychosedative effect of the new thienylxanthine derivative.

Key words: 3-methyl-7- (1,1-dioxothetanyl-3) -8-cyclohexylamino-1-ethylxanthine, antidepressant activity, chronic administration, white outbred mice, FST, TST.

На сегодняшний день в мире создано более 100 антидепрессантов с различным механизмом действия. Антидепрессанты применяются как в психиатрической, так и в общей практике [8]. Но наряду с достоинствами они не лишены недостатков, что требует дальнейшего поиска новых соединений, обладающих антидепрессивным действием. Ранее среди новых производных ксантина нами были обнаружены соединения, проявляющие выраженный антидепрессивный эффект при однократном введении [1, 6]. В клинике терапевтическое действие большинства антидепрессантов проявляется только через две недели лечения, поэтому исследование антидепрессивного действия новых соединений при длительном введении является актуальной задачей.

Цель исследования — определить антидепрессивное действие 3-метил-7-(1,1диоксотиетанил-3)-8-циклогексиламино-1этилксантина при его хроническом введении.

Материал и методы

Опыты были проведены на 50 беспородных мышах-самцах массой 20-23 г, выращенных в ГУП «Иммунопрепарат» (г. Уфа). Животные находились в стандартных условиях вивария при естественном светотемновом режиме, свободном доступе к воде и полнорационному корму в соответствии с ГОСТом P50258–92.

Эксперименты были выполнены при строгом соблюдении всех требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986 г.), приказа МЗ РФ от 01 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Животные были разделены на 3 группы. Опытная группа получала 3-метил-7-(1,1-диоксотиетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантина (лабораторный шифр Ф-102),

синтез которого описан в работе [7], в виде суспензии в минимально эффективной дозе 1,6 мг/кг, которая была определена нами ранее [6]. Суспензию готовили ех tempore в 0,9% растворе натрия хлорида с добавлением стабилизатора Твин-80.

Животные контрольной группы получали физиологический раствор с Твином-80 (плацебо).

В качестве препарата сравнения (группа сравнения) использовали флуоксетин в дозе 10 мг/кг.

Испытуемое вещество, флуоксетин и плацебо вводили внутрибрюшинно 1 раз в сутки в течение 14 дней.

Для изучения антидепрессивного действия Ф-102 использовали два классических теста: «подвешивание за хвост» (TST) и «принудительное плавание» в модификации Е.В. Щетинина (FST). Для характеристики антидепрессивного эффекта оценивали время иммобилизации (ИМ TST, ИМ FST) и индекс депрессивности (ИД FST) [2,9]. Визуальную оценку поведения животных проводили с использованием программы «BrainTest», разработанной на кафедре фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России [5]. По сокращению времени иммобилизации и уменьшению индекса депрессивности судили об антидепрессивном действии Ф-102 и флуоксетина.

Для выяснения наличия сопутствующего психостимулирующего или психоседативного действий вещества Ф-102 при хроническом введении выполняли тест «открытое поле» [4].

Статистический анализ проводили с помощью программы «Statistica 6.1.», используя непараметрические критерии Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса. Отличия считали достоверными при p<0,05 [3].

Результаты и обсуждение

После 2-недельного внутрибрюшинного введения Ф-102 в дозе 1,6 мг/кг у белых беспородных мышей в тесте TST отмечалось уменьшение длительности иммобилизации на 42% по сравнению с контрольными животными. Однако данное снижение было статистически не значимым (p=0,06). В группе животных, получавших в течение 14 дней препарат сравнения флуоксетин, длительность иммобилизации была статистически достоверно ниже, чем в контрольной (p>0,01).

В тесте FST у экспериментальных животных под влиянием Ф-102 статистически достоверно снижался индекс депрессивности. он составил 61% от контрольных величин. При этом наблюдалась тенденция к снижению длительности иммобилизации (р=0,1). После курсового введения флуоксетина индекс депрессивности у лабораторных животных снизился на 40% (р=0,004), а время иммобилизации - на 39% по сравнению с животными, получавшими плацебо (р=0,01). Таким образом, Ф-102 уменьшает наиболее значимый показатель антидепрессивного действия (индекс депрессивности) аналогично препарату сравнения флуоксетину. Полученные результаты свидетельствуют о наличии антидепрессивного действия Ф-102 при его хроническом введении (рис. 1).

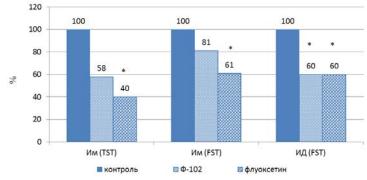


Рис. 1. Влияние Ф-102 и флуоксетина на время иммобилизации и индекс депрессивности мышей в тестах ТЅТ и FЅТ при хроническом введении, Ме * Отличия достоверны по сравнению с контролем (р<0,05 для критерия Манна – Уитни).

В тесте «открытое поле» не отмечено существенного влияния двухнедельного введения Ф-102 на индивидуальное поведение лабораторных животных (рис. 2). Двигательная активность оставалась на уровне контроля (p=0,9), а ориентировочно-исследовательская активность имела тенденцию к повышению (p=0,1). Количество заходов в центр — один из показателей

возможного противотревожного действия — под влиянием Φ -102 статистически значимо не отличалось от контрольной группы (p=0,7). У животных, получавших флуоксетин, отмечалась тенденция к снижению двигательной активности (p=0,07) и количества заходов в центр (p=0,2), а ориентировочно-исследовательская активность несколько повышалась (p=0,4).

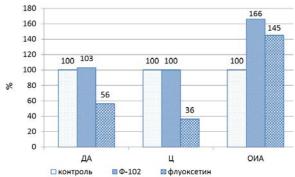


Рис. 2. Влияние Ф-102 на индивидуальное поведение мышей в тесте «открытое поле» при хроническом введении, Ме Примечание. ДА — двигательная активность, Ц-количество заходов в центр, ОИА — ориентировочно-исследовательская активность.

Результаты теста «открытое поле» свидетельствуют об отсутствии влияния Ф-102 при его хроническом введении на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональную тревожность белых беспородных мышей.

Выводы

Таким образом, 3-метил-7-(1,1-диоксотиетанил-3)-8-циклогексиламино-1-этилксантин при хроническом введении (14 дней) в дозе 1,6 мг/кг массы тела оказывает на белых беспородных мышей антидепрессивное действие без психостимулирующего и психоседативного эффектов.

Сведения об авторах статьи:

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

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

Халиуллин Феркат Адельзянович – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)271-23-16. E-mail: ferkat@mail.ru

Никитина Ирина Леонидовна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)273-75-81. E-mail: irennixleo@gmail.com.

Кадырова Эльвира Айратовна – клинический ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kadirovaelvira23@rambler.ru.

Бахтигареева Альбина Азатовна – студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: albina5528@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Валеева, Л.А. Антидепрессивные свойства гидразида 2-[1,3-диметил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова, Ф.А. Халиуллин // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80, № 12. С.9-11.
- Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели «депрессивного» состояния / Е.В. Щетинин [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности. – 1989. – № 5. – С. 958-964.
- 3. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
- 4. Изучение нейропсихофармакологических эффектов нового производного глутаминовой кислоты соединения РГПУ-197 / В.В. Багметова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2012. Т. 10, № 1. С.54-59.
- Программа для ЭВМ BrainTest / Р.А. Габидуллин [и др.] // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2008610170.
- 6. Синтез и антидепрессивные свойства 3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-8-циклогексиламино-1-этил-1н-пурин-2,6(3н,7н)-диона / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2017. Т. 51, № 12. С. 3-6.
- 7. Филипенко Ю.В. Синтез и биологическая активность новых N-1-замещенных 7-(тиетанил-3)ксантинов: дис. ... канд. фарм. наук. Самара, 2006. 183 с.
- 8. Шимановский, Н.Л. Молекулярная и нанофармакология / Н.Л. Шимановский, М.А. Епинетов, М.Я. Мельников. М.: Физикоматематическая литература, 2010. 624 с.
- The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice / L. Steru [et al.] // Psychopharmacology (Berl.). 1985. Vol. 85. № 3. P.367-370.

УДК 615.012.1:547.857.4. © Коллектив авторов, 2017

Ю.В. Шабалина¹, А.В. Самородов¹, Ф.А. Халиуллин¹, А.Л. Ураков², Ф.Х. Камилов¹ СИНТЕЗ И ВЛИЯНИЕ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА СОЛЕЙ 2-[3-МЕТИЛ-7-(1-ОКСОТИЕТАНИЛ-3)-1-ЭТИЛКСАНТИНИЛ-8-ТИО]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа ²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск

Реакцией 8-бром-3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантина с тиогликолевой синтезирована кислотой 2-[3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусная кислота, выход которой составил 76%. Взаимодействием последней с различными основаниями получены соли 2-[3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты с выходом 70-95%. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК и ЯМР-спектроскопии. Проведен скрининг влияния впервые синтезированных солей и применяемых в медицине лекарственных препаратов на систему ге-

мостаза в условиях in vitro на донорской крови человека. Проводили регистрацию аденозиндифосфат- и коллагениндуцированной агрегации тромбоцитов. Оценивали общий характер агрегации, значение максимальной агрегации, максимальной скорости агрегации, средний размер тромбоцитарных агрегатов. Исследование новых соединений и препаратов сравнения проводилось в концентрации 2×10-3 моль/л. Установлено различное влияние данных соединений на систему гемостаза. Выявлено, что синтезированные соединения проявляют потенциально высокую антиагрегационную активность. При коллаген-индуцированной агрегации все исследуемые соединения проявили антиагрегационную активность, в то время как препараты сравнения (аспирин и пентоксифиллин) в этих условиях данной активностью не обладали. Полученные результаты убеждают в необходимости и актуальности дальнейших исследований влияния производных данного ряда как потенциальных ее корректоров на систему гемостаза.

Ключевые слова: ксантины, тиетаны, антиагрегационая активность.

Yu.V. Shabalina, A.V. Samorodov, F.A. Khaliullin, A.L. Urakov, F.Kh. Kamilov SYNTHESIS AND IMPACT OF THE SALTS OF 2-[3-METHYL-7-(1-OXOTHIETANYL-3)-1-ETHYLXANTHINYL-8-THIO]ACETIC ACID ON HEMOSTASIS SYSTEM

2-[3-methyl-7-(1-oxothietanyl-3)-1-ethylxanthinyl-8-thio]acetic acid was synthesized with 76% yields by reaction of 8-bromo-3-methyl-7-(1-oxothietanyl-3)-1-ethylxanthine with the thioglycolic acid. The salts of 2-[3-methyl-7-(1-oxothietanyl-3))-1-ethylxanthinyl-8-thio]acetic acid were obtained with 70 – 95% yield by interaction of the synthesized acid with the different bases. The structure of the synthesized compounds was confirmed by IR, NMR spectroscopy. We have carried out a screening of impact of firstly sythesized derivatives and medically applied therapeutic agents on the hemostasis system under conditions in vitro with donated human blood. ADP- and collagen-induced platelet aggregations were registered. We evaluated the general nature of the aggregation, the maximum aggregate, maximum aggregation rate, the average size of platelet aggregates. The study of new compounds and comparative medicines was made with concentration of $2\times10-3$ mol/L. It shows differences in impact of the compounds on hemostatic system. It was established that most synthesized compounds exhibit potentially high antiaggregation activity. At collagen-induced aggregation, all studied compounds showed antiaggregation activity, but neither aspirin nor pentoxifylline showed activity in these conditions. The findings prove that it is neccessary and up-to-date to continue research of this set of derivatives influencing the hemostasis system as potential antiplatelets and haemostatic agents.

Key words: xanthines, thietanes, antiaggregation activity.

Производное ксантина пентоксифиллин наряду со спазмолитическим действием оказывает ингибирующее влияние на агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, увеличивает их деформируемость, улучшает условия микроциркуляции крови, снижает её вязкость [1, 2]. Высокую антиагрегационную активность проявляют и другие производные ксантина, например соли 2-[3-метил-1-пропил-ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, содержащие тиетановый цикл [3].

Целью исследования явились синтез солей 2-[3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этил-ксантинил-8-тио]уксусной кислоты и изучение их влияния на систему гемостаза.

Материал и методы

Экспериментальная химическая часть. ИК-спектры соединений в таблетках с бромидом калия сняты на приборе "Инфралюм ФТ-02". Спектры ЯМР 1Н сняты на приборе "Bruker AM-300" с рабочей частотой 300 МГц, в качестве растворителя использованы дейтерированные хлороформ и диметилсульфоксид, в качестве внутреннего стандарта сигналы растворителей. Данные элементного анализа синтезированных веществ соответствуют вычисленным значениям. Индивидуальность синтезированных соединений определяли методом TCX на пластинках "Silufol" в системе хлороформ – этанол (объемное соотношение 1:3). Пятна проявляли парами йода во влажной камере.

Синтез $\bar{8}$ -бром-3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантина (I) описан в работе [4].

2-[3-Метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусная кислота (II). К раствору 0,84 г (15 ммоль) гидроксида калия в 50 мл воды добавляют 0,92 г (10 ммоль) тиогликолевой кислоты и 1,94 г (5 ммоль) соединения І. Реакционную смесь кипятят 1 ч. Охлаждают, подкисляют разведенной хлористоводородной кислотой до рН 2. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 1,41 г (76%) кислоты II. Очищают растворением в минимальном объеме 1% раствора гидроксида калия и переосаждением разведенной хлористоводородной кислотой. Т.пл. = 241-243°C. С₁₃H₁₆N₄O₅S₂. ИК-спектр (КВr), v_{max} , cm⁻¹: 1032 (S=O), 1636, 1651, 1684, 1727 (C=C, C=N, C=O), 2300 – 3020 (O-H). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м.д.: 1,13 (т, 3H, J 6,9 Γ ц, CH_3); 3,40 (c, 3H, 3- CH_3); 3,41 – 3,53 (м, 2H, S(CH)₂); 3,93 (к, 2H, J 6,9 Гц, 1-CH₂); 4,09 (с, 2H, 8-SCH₂); 4,07 – 4,20 (м, 4H, S(CH)₂ и 8-SCH₂); 6,25 – 6,39 (M, 1H, 7-CH).

Калиевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIа). К раствору 0,36 г (6,5 ммоль) гидроксида калия в 4 мл воды добавляют 1,81 г (5 ммоль) кислоты II, 80 мл ацетона, нагревают до кипения. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 1,95 г (95%) соли IIIа. Т.пл. = 222-225°C (этанол). $C_{13}H_{15}KN_4O_5S_2$. ИК-спектр (КВг), ν_{max} , см $^{-1}$: 1026 (S=O), 1653, 1668, 1704 (C=C, C=N, C=O).

Аммониевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио] ук-

сусной кислоты (III6). К раствору 0,44 г (6,5 ммоль) аммиака 28% водного в 2,5 мл воды добавляют 1,81 г (5 ммоль) кислоты II, 80 мл ацетона, нагревают до кипения. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 1,67 г (86%) соли III6. Очищают растворением в минимальном объеме воды и переосаждением ацетоном. Т.пл. = 241-242°C. $C_{13}H_{19}N_5O_5S_2$. ИК-спектр (КВг), ν_{max} , см $^{-1}$: 1040 (S=O), 1604, 1653, 1698 (C=C, C=N, C=O), 2500 – 3300 (N $^{+}H_4$).

Диэтиламмониевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8тио]уксусной кислоты (IIIв), пиперидиниевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIг).К раствору 6,5 ммоль соответствующего амина в 5 мл воды добавляют 1,81 г (5 ммоль) кислоты II, растирают и добавляют 100 мл ацетона, нагревают до кипения. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Выход соли IIIв 1,55 г Т.пл. 241-243°C (диоксан). (70%). $C_{17}H_{27}N_5O_5S_2$. Выход соли IIIг 1,80 г (79%). Т.пл. = 198-200°C (ацетон – диоксан, объемное соотношение 1:2). $C_{18}H_{27}N_5O_5S_2$. ИКспектр (KBr), ν_{max} , см $^{-1}$: 1066 (S=O), 1604, 1635, 1661, 1694 (C=C, C=N, C=O), 2350 -3100 (N⁺H₂). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 1,24 (т, 3Н, Ј 7,0 Гц, СН₃); 1,61 – 1,71 (м, 2Н, CH_2); 1,76 - 1,86 (M, 4H, $(CH_2)_2$); 3,00 - 3,11 (M, 4H, N(CH₂)₂); 3,37 - 3,47 (M, 2H, S(CH)₂);3,53 (c, 3H, 3-CH₃); 4,02 – 4,12 (M, 4H, 8-SCH₂) и 1-CH₂); 4,26 – 4,37 (м, 2H, S(CH)₂); 6,37 – 6,51 (M, 1H, 7-CH).

Бензиламмониевая соль 2-[3-метил-7-(1оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио] уксусной кислоты (ПІд), трисаммониевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIe), моноэтаноламмониевая соль 2-[3-метил-7-(1оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио] уксусной кислоты (ІІІж), диэтаноламмониевая соль 2-[3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (III3). К раствору 6,5 ммоль соответствующего амина в 4 мл воды добавляют 1,81 г (5 ммоль) кислоты II и 80 мл ацетона, нагревают до кипения. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Выход соли IIIд 1,78 г (74%). Т.пл. = 198-200°C (диоксан). $C_{20}H_{25}N_5O_5S_2$. Выход соли IIIe 2,20 г (89%). Очищают растворением при нагревании в минимальном объеме ДМСО и переосаждением ацетоном. Т.пл. = 198-200°С. $C_{17}H_{27}N_5O_8S_2$. Выход соли IIIж 1,79 г (83%). Т.пл. = 190-193°C (ацетон – диоксан, объемное соотношение 2:1). $C_{15}H_{23}N_5O_6S_2$. Выход соли III3 1,81 г (76%). Т.пл. = 165-167°С (ацетон – диоксан, объемное соотношение 2:1). $C_{17}H_{27}N_5O_7S_2$. ИК-спектр (КВг), v_{max} , см⁻¹: 1057 (S=O), 1617, 1661, 1695 (C=C, C=N, C=O), 2400 – 3520 (N $^+$ H $_2$, O-H). Спектр ЯМР 1 H (DMSO-d $_6$), δ , м.д.: 1,12 (т, 3H, J 6,8 Гц, CH $_3$); 2,94 (т, 4H, J 5,2 Гц, N(CH $_2$) $_2$); 3,37 – 3,50 (м, 5H, 3-CH $_3$ и S(CH) $_2$); 3,62 (т, 4H, J 5,2 Гц, 2OCH $_2$); 3,86 (с, 2H, 8-SCH $_2$); 3,92 (к, 2H, J 6,8 Гц, 1-CH $_2$); 4,09 – 4,19 (м, 2H, S(CH) $_2$); 6,28 – 6,41 (м, 1H, 7-CH).

Экспериментальная биологическая часть. Исследование влияния впервые синтезированных соединений и препаратов сравнения на агрегацию тромбоцитов проводили по методу Born на агрегометре "Thromlite-1006A" (Россия) в условиях in vitro в скрининговой концентрации 2×10^{-3} моль/л [5]. Экспериментальная работа выполнена с использованием крови здоровых доноров-мужчин в возрасте 18-24 лет. Забор крови проводился из кубитальной вены с помощью систем вакуумного забора крови BD Vacutainer® (Dickinson and Сотрапу, США). В качестве стабилизатора венозной крови применяли 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении 9:1. В качестве индукторов агрегации тромбоцитов использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл и коллаген в концентрации 5 мг/мл (Технология-Стандарт, г. Барнаул).

В качестве препаратов сравнения использовали пентоксифиллин (3,7-диметил-1-(5-оксогексил)ксантин, ОАО «Дальхимфарм», кофеин-бензоат Россия), натрия (1,3,7триметилксантин и бензоат натрия, ОАО «Дальхимфарм», Россия), эуфиллин (1,3диметилксантин и 1,2-этилендиамин, ОАО «Дальхимфарм», Россия), ацетилсалициловую (2-ацетилоксибензойная Фармацевтическая фабрика Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко., ЛТД, Китай) и этамзилат (диэтиламмония 2,5-диоксибензолсульфонат, ОАО «Биохимик», Россия).

Результаты исследования обработаны с применением программного пакета Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей. Дисперсионный анализ проводили с помощью критерия Краскела—Уоллиса. Критический уровень значимости р для статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При кипячении исходного 8бромксантина (I) с тиогликолевой кислотой в водной среде в присутствии гидроксида калия в течение 1 часа синтезировали 2-[3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио] уксусную кислоту (II), выход которой составил 76%.

Получение солей 2-[3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-

тио]уксусной кислоты (IIIа – 3) осуществляли взаимодействием кислоты II в среде ацетона с различными основаниями (гидроксидом калия, аммиаком, диэтиламином, пиперидином, бензиламином, трисамином, моноэтаноламином, диэтаноламином) (см. рисунок).

H₃N⁺C(CH₂OH)₃ (e), H₃N⁺CH₂CH₂OH (ж), H₂N⁺(CH₂CH₂OH)₂ (3)

Рис. Схема синтеза солей 2-[3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты (IIIa - 3)

В ЯМР ¹Н-спектре кислоты II кроме характерных сигналов протонов тиетанового цикла и алкильных заместителей регистрируется синглет протонов SCH₂ группы остатка тиогликолевой кислоты около 4,1 м.д. Обра-

зование кислоты подтверждается также данными ИК-спектра, который содержит широкую полосу поглощения валентных колебаний ассоциированных и свободных О–Н связей в области 2300–3020 см⁻¹.

Влияние синтезированных соединений и препаратов сравнения на АДФ-и коллагениндуцированную агрегацию тромбоцитов, Ме (25-75)

Таблица

	АДФ-индуцированная агрега-		Коллаген-индуцированная		
Соединение	ция тромбоцитов (% от уровня контроля)	p	агрегация тромбоцитов (% от уровня контроля)	p	
IIIa	2,7 (2,4-3,1)	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001 p ₃ =0,01; p ₄ =0,001	5,4 (5,1-5,8)	$p_2=0,5$ $p_3=0,2$	
III6	4,3 (4,1-4,8)	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001 p ₃ =0,01; p ₄ =0,001	3,9 (3,7-4,2)	$p_2=0.05$ $p_3=0.3$	
Шв	4,7 (4,2-5,1)	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001 p ₃ =0,01; p ₄ =0,001	4,1 (3,8-4,2)	$p_2=0,6$ $p_3=0,3$	
IIIr	1,1 (0,8-1,3)	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001 p ₃ =0,01; p ₄ =0,001	2,3 (2,1-2,6)	$p_2=0.01$ $p_3=0.4$	
Шд	2,1 (1,7-2,5)	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001 p ₃ =0,01; p ₄ =0,001	2,0 (1,8-2,3)	$p_2=0.01$ $p_3=0.3$	
IIIe	5,6 (5,2-5,9)	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001 p ₃ =0,2; p ₄ =0,001	4,1 (3,9-4,5)	$p_2=0,6$ $p_3=0,4$	
Шж	4,3 (4,1-4,6)	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001 p ₃ =0,01; p ₄ =0,001	3,8 (3,4-4,2)	$p_2=0.01$ $p_3=0.5$	
Шз	3,9 (3,5-4,2)	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001 p ₃ =0,01; p ₄ =0,001	6,3 (5,8-6,4)	$p_2=0,1$ $p_3=0,04$	
Пентоксифиллин	48,4 (42,7-56,5)	-	0,0 (0,0-0,0)	_	
Кофеин-бензоат натрия	14,7 (10,3-17,9)	_	5,3 (3,9-7,2)	_	
Эуфиллин	7,4 (5,6-9,3)	-	2,5 (0,8-4,2)	_	
Ацетилсалициловая кислота	13,7 (10,8-16,4)	-	0,0 (0,0-0,0)		
Этамзилат	+ 4,7 (3,9-6,2)	_	+ 4,9 (3,8-6,1)	-	

Примечание. + соединения усиливали агрегацию тромбоцитов, оказывая проагрегантный эффект. Уровень статистической значимости различий в сравнении с пентоксифиллином (p_1), кофеин-бензоатом натрия (p_2), эуфиллином (p_3), ацетилсалициловой кислотой (p_4), этамзилатом (p_5), n=7.

Спектры ЯМР ¹Н солей IIIг и IIIз содержат характерные сигналы протонов тиетанового цикла, алкильных заместителей, остатка

тиогликолевой кислоты, а также сигналы протонов соответствующих протонированных аминов. В спектре соли IIIг наблюдаются сиг-

налы протонов пиперидина в виде мультиплетов CH_2 , $(CH_2)_2$ и NCH_2 групп. Спектр соли IIIз содержит в виде триплетов при 2,94 и 3,62 м.д. сигналы протонов $N(CH_2)_2$ и двух OCH_2 групп протонированного диэтаноламина.

Отсутствие полос поглощения валентных колебаний О–Н связи в ИК-спектре соединения IIIа подтверждает образование калиевой соли. В спектрах аминных солей наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний N^+ —Н связи в области 2350–3300 см $^{-1}$. Спектры содержат интенсивную полосу поглощения валентных колебаний S=O связи в интервале 1026-1066 см $^{-1}$.

По результатам проведенного скрининга (см. таблицу) установлено, что все синтезированные нами соли проявляют антиагрегационную активность при коллагениндуцированной агрегации тромбоцитов, при которой наиболее активные препараты сравнения, ацетилсалициловая кислота и пентоксифиллин, оказываются неэффективными.

Таким образом, среди впервые синтезированных солей 2-[3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио] уксусных кислот найдены соединения, проявляющие потенциально более широкий спектр антиагрегационной активности в сравнении с применяемыми в настоящее время лекарственными препаратами.

Выводы

- 1. Реакцией 8-бром-3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантина с тиогликолевой кислотой синтезирована 2-[3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио] уксусная кислота, взаимодействием которой с различными основаниями получены соли 2-[3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты.
- 2. Среди синтезированных солей выявлены соединения, проявляющие потенциально широкий спектр антиагрегационной активности в сравнении с применяемыми в настоящее время лекарственными препаратами.

Сведения об авторах статьи:

Шабалина Юлия Викторовна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)271-23-16. E-mail: fil-ko@mail.ru.

Самородов Александр Владимирович – к.м.н., ассистент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)271-23-16. E-mail: avsamorodov@gmail.com.

Халиуллин Феркат Адельзянович – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)271-23-16. E-mail: khaliullin_ufa@yahoo.com.

Ураков Александр Ливиевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, E-mail: urakoval@live.ru.

Камилов Феликс Хусаинович — д.м.н., профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)271-23-16. E-mail: bro-raops@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2014. 1216 с.
- 2. Ретроградная реканализация хронических тотальных окклюзий коронарных артерий / А.А. Ларионов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. 2017. Т. 7, № 1. С.10-15.
- 3. Синтез и изучение влияния на систему гемостаза солей 2-[3-метил-1-пропилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. − 2016. − Т. 11, № 5. − С.140-144.
- Синтез и антиагрегантная активность 8-замещенных 1-алкил-3-метил-7-(1-оксотиетанил-3)ксантинов / Ю.В. Шабалина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47, № 3. – С.27-29.
- 5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Т.1. / Миронов А.Н. (ред.). М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

УДК 633.88-581.192.1 © Коллектив авторов, 2017

П.В. Крутов 1 , А.Н. Цицилин 2 , Е.В. Чупарина 3 , А.М. Мартынов 4 , К.А. Пупыкина 5 , Р.Р. Файзуллина 5 **ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ПЛОДОВ**

ПАСТЕРНАКА ПОСЕВНОГО (PASTINACA SATIVA L.) 1 3AO «Фармцентр ВИЛАР», г. Москва

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва

и промитических растении», г. Москви

³ФГБУН «Институт геохимии им А.П. Виноградова» СО РАН, г. Иркутск

⁴«Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» —
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Иркутск

⁵ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

В настоящее время изучение перспективных видов лекарственных растений с целью расширения номенклатуры отечественных фитопрепаратов остается актуальным направлением современной фармации. К числу перспективных лекарственных растений как источника получения фурокумаринов относятся растения рода пастернак (*Pastinaca*) семейства зонтичные – Аріасеае или Umbelliferae. Фармакологическое действие лекарственных растений обусловлено не только органическими, но и неорганическими веществами.

Целью исследования явилось изучение элементного состава плодов пастернака посевного методом прямого рентгенофлуоресцентного анализа (РФА). Объект для исследования прессовали в виде таблетки из 1 г тонко измельченного (менее 100 мкм) материала на подложке из борной кислоты. Аналитические линии элементов измеряли на рентгеновском спектрометре S4 Pioneer (Bruker, Германия).

В плодах пастернака посевного установлено высокое содержание калия, фосфора, магния, кальция, кремния, относящихся к эссенциальным элементам, а также таких микроэлементов, как марганец, медь, хром, цинк и железо, необходимых для лечения микроэлементозов.

Ключевые слова: пастернак посевной, Pastinaca sativa, макроэлементы, микроэлементы, рентгенфлуоресцентный анализ.

P.V. Krutov, A.N. Tsitsilin, E.V. Chuparina, A.M. Martynov, K.A. Pupykina, R.R. Fayzullina THE STUDY OF THE ELEMENTAL COMPOSITION OF THE FRUITS OF PASTINACA SATIVA L

Currently, the study of promising species of medicinal plants with the aim of expanding the range of domestic remedies is an important direction of modern pharmacy. Among the promising medicinal plants, as source of furocoumarins, are the plants of the genus *Pastinaca* of the family Apiaceae or Umbelliferae. Pharmacological action of medicinal plants is due not only to organic but also inorganic substances.

The aim of the study was to investigate the elemental composition of the fruits of *Pastinaca sativa* by the method of direct x-ray fluorescence analysis (XRF). The object of research was extruded in the form of tablets of 1 g of finely ground (less than 100 microns) material on a substrate of boric acid. Analytical lines of the elements were measured in the x-ray spectrometer S4 Pioneer (Bruker, Germany).

Fruits of the *Pastinaca sativa* has high content of potassium, phosphorus, magnesium, calcium, silicon, referring to essential elements, as well as of minerals, such as manganese, copper, chromium, zinc and iron, necessary for the treatment of microelementoses.

Key words: Pastinaca sativa, macronutrients, micronutrients, x-ray fluorescence analysis.

В настоящее время изучение перспективных видов лекарственных растений с целью расширения номенклатуры отечественных фитопрепаратов остается актуальным направлением современной фармации. Исследование химического состава лекарственных растений является необходимым этапом для трактовки механизма фармакологического действия фитопрепаратов в процессе их разработки.

К числу перспективных лекарственных растений как источника получения фурокумаринов относятся растения рода пастернак (Pastinaca) семейства зонтичные — Apiaceae или Umbelliferae. Наиболее распространенным видом как в культивируемом, так и в дикорастущем виде является пастернак посевной.

Пастернак посевной (Pastinaca sativa L.) – двухлетнее травянистое растение с мясистым, сочным корнем. Культурная форма растения культивируется на небольших площадях в качестве пищевого растения практически во всем мире. Существует не менее десяти сортов культурной формы пастернака посевного. В дикорастущем виде пастернак посевной представляет собой двулетнее растение с веретеновидным корнем, растет как сорное растение. Встречается на лугах, просеках, вдоль дорог [6].

По данным литературы корень пастернака посевного богат белковыми соединениями – в свежих корнях пастернака содержится около 0,378% белковых веществ, тогда как в корнеплодах других представителей этого семейства от 0,161 до 0,249%. Также в свежих корнеплодах содержатся пектины (до 7%), пантотеновая и никотиновая кислоты, рибофлавин, каротин, тиамин, аскорбиновая кислота, витамин PP, минеральные элементы (кальций, калий, фосфор, магний, цинк и др.) [2,3].

Плоды пастернака посевного (Fructus Pastinacae sativae) содержат эфирное масло, количество которого колеблется от 1,1 до 3,6% в зависимости от района произрастания. В состав эфирного масла входят гептиловый, гексиловый и октилбутиловый эфиры масляной кислоты. Кроме того, в плодах найдены флавоноидные гликозиды – гиперин, рутин, пастерназид, фурокумарины (до 2,6%) – псорален, бергаптен, ксантотоксин, изопимпинелин, императорин, сфондин, ксантотоксол. Содержание различных фурокумариновых компонентов варьирует в разных сортах пастернака. Сфондин во всех сортах содержится в незначительных количествах, преобладают в основном ксантотоксин и бергаптен. Содержание жирного масла в плодах пастернака достигает 10% [3].

В траве пастернака посевного обнаружены эфирное масло, витамин С, каротин, рибофлавин, тиамин, фолиевая кислота, фурокумарины [2,3].

Из-за высокой пищевой ценности и богатого разнообразия биологически активных компонентов различные части растения применяются во многих сферах народного хозяй-

ства – в кулинарии (листья и корни), сельском хозяйстве (листья и корни), косметологии (корни), в официальной (плоды) и народной медицине (трава, корни и плоды) [3].

Поскольку фармакологическое действие лекарственного растения обусловлено не только органическими, но и неорганическими веществами, а также для исключения эффекта токсичности целесообразным является исследование его микро- и макроэлементного состава.

Таки образом, целью исследования явилось изучение элементного состава плодов пастернака посевного.

Материал и методы

Объектом исследования служили плоды пастернака посевного, заготовленные в ботаническом саду ФГБНУ ВИЛАР. В связи с тем, что растение является двулетним, сбор плодов осуществляли с двух посадок пастернака в течение восьми лет.

Элементный состав плодов пастернака определяли методом прямого рентгенофлуоресцентного анализа (РФА).

РФА зарекомендовал себя в качестве надежного инструмента одновременного определения макро- и микроэлементов в различных растительных и биологических материалах [4]. Одним из преимуществ прямого РФА перед аналитическими методами, для выполнения которых требуется разрушение (вскрытие) исходного образца воздействием высокой температуры или химических реагентов, является отсутствие в результатах не-

определенностей, связанных именно со стадией пробоподготовки. При этом исключаются неполное вскрытие образца, загрязнение его реактивами, а также потеря элементов в ходе реакции и другие, порой не поддающиеся контролю факторы.

В настоящем исследовании пробоподготовка к РФА не требовала неразрушения объекта. Объект для исследования прессовали в виде таблетки из $1\ \Gamma$ тонко измельченного (менее $100\ \text{мкм}$) материала на подложке из борной кислоты.

Аналитические линии элементов Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Br, Rb, Sr, Ba, Pb измеряли на рентгеновском спектрометре S4 Pioneer (Bruker, Германия): рентгеновская трубка с родиевым анодом, напряжение 30-50 кВ в зависимости от определяемого элемента.

Для расчета искомой концентрации элементов строили градуированные графики, используя государственные стандартные образцы зерен пшеницы СБМП-02 [1], листа березы Лб-1, травосмеси Тр-1 и стандартные образцы веток и листьев тополя и листьев чая GSV-1-4.

Пределы обнаружения рассчитывали по 3 σ-критерию с учетом погрешности измерения фона рядом с линией [5] с помощью излучателей стандартных образцов.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты анализа плодов пастернака посевного представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Содержание макроэлементов в плодах пастернака посевного разных годов сбора, %												
Год сбора	Повторность	Na	Mg	Al	Si	P	S	C1	K	Ca	Mn	Fe
2007	1-й результат	0,0027	0,258	0,0026	0,023	0,561	0,249	0,058	1,523	1,000	0,0037	0,010
	2-й результат	0,0017	0,272	0,0027	0,021	0,582	0,256	0,060	1,506	1,003	0,0038	0,010
	Среднее	0,0022	0,265	0,0027	0,022	0,572	0,253	0,059	1,515	1,002	0,0038	0,010
2008	1-й результат	0,0011	0,285	0,0066	0,033	0,503	0,223	0,036	1,161	1,100	0,0036	0,014
	2-й результат	0,0027	0,281	0,0067	0,034	0,495	0,221	0,036	1,161	1,101	0,0036	0,014
	Среднее	0,0019	0,283	0,0067	0,033	0,499	0,222	0,036	1,161	1,101	0,0036	0,014
2009	1-й результат	0,0023	0,272	0,0059	0,031	0,461	0,217	0,040	1,196	1,094	0,0035	0,012
	2-й результат	0,0025	0,278	0,0066	0,033	0,464	0,216	0,038	1,169	1,069	0,0034	0,011
	Среднее	0,0024	0,275	0,0063	0,032	0,463	0,217	0,039	1,183	1,082	0,0035	0,011
	1-й результат	0,0024	0,348	0,003	0,024	0,56	0,255	0,112	1,763	1,053	0,0032	0,009
2010	2-й результат	0,0018	0,351	0,0032	0,023	0,554	0,253	0,113	1,797	1,081	0,0032	0,009
	Среднее	0,0021	0,350	0,0031	0,023	0,557	0,254	0,112	1,780	1,067	0,0032	0,009
2012	1-й результат	0,0026	0,28	< 0.0020	0,014	0,556	0,245	0,077	1,693	0,754	0,0029	0,007
	2-й результат	0,0035	0,279	< 0.0020	0,014	0,555	0,249	0,079	1,734	0,762	0,0028	0,008
	Среднее	0,0031	0,280	< 0.0020	0,014	0,556	0,247	0,078	1,714	0,758	0,0029	0,008
2013	1-й результат	0,0031	0,279	< 0.0020	0,018	0,566	0,251	0,078	1,784	0,812	0,0029	0,008
	2-й результат	0,004	0,284	0,0025	0,020	0,564	0,25	0,076	1,738	0,789	0,0029	0,008
	Среднее	0,0036	0,282	0,0025	0,019	0,565	0,251	0,077	1,761	0,801	0,0029	0,008
2014	1-й результат	0,0023	0,316	< 0.0020	0,010	0,563	0,228	0,050	1,416	0,862	0,0042	0,008
	2-й результат	0,0023	0,317	< 0.0020	0,012	0,58	0,233	0,053	1,436	0,869	0,0043	0,008
	Среднее	0,0023	0,317	< 0.0020	0,011	0,572	0,231	0,051	1,426	0,866	0,0043	0,008
2015	1-й результат	0,002	0,31	< 0.0020	0,014	0,595	0,243	0,064	1,531	0,866	0,0041	0,012
	2-й результат	0,0054	0,308	< 0.0020	0,014	0,587	0,244	0,064	1,538	0,872	0,0041	0,012
	Среднее	0,0037	0,309	< 0.0020	0,014	0,591	0,244	0,064	1,535	0,869	0,0041	0,012

Таблица 2

Содержание микроэлементов в плодах пастернака посевного разных годов сбора, PPM*

Год сбора	Повторность	Ni	Cu	Zn	Rb	Sr	Zr	Ba	Pb	Ti	Cr
2007	1-й результат	4,1	13	54	< 3	26	<1	5,1	3,1	3,3	<1
	2-й результат	3,7	13	53	< 3	21	<1	4,2	3,1	3,0	<1
	Среднее	3,9	13	54	< 3	24	<1	4,7	3,1	3,2	<1
2008	1-й результат	3,6	12	60	3,5	21	<1	4,0	3,0	6,2	<1
	2-й результат	3,9	12	61	< 3	24	<1	3,2	<3	5,7	<1
	Среднее	3,8	12	61	3	23	<1	3,6	3	6,0	<1
2009	1-й результат	4,6	12	59	3,6	23	<1	5,2	4,1	3,8	<1
	2-й результат	4,4	11	56	3	23	<1	5,4	5,5	4,1	<1
	Среднее	4,5	11	57	3,3	23	<1	5,3	4,8	4,0	<1
2010	1-й результат	2,1	13	58	5,3	30	<1	5,7	4,2	< 3	<1
	2-й результат	2,9	13	60	3,1	33	<1	7,0	5,7	3,0	<1
	Среднее	2,5	13	59	4,2	31	<1	6,4	5,0	3,0	<1
	1-й результат	2,3	12	45	< 3	19	<1	< 3	3,9	< 3	<1
2012	2-й результат	2,9	12	44	< 3	17	<1	4,4	3,7	< 3	<1
	Среднее	2,6	12	44	< 3	18	<1	4	3,8	< 3	<1
2013	1-й результат	2,8	12	47	3,8	20	<1	6,7	4,5	< 3	<1
	2-й результат	2,9	12	44	5,1	19	<1	6,4	3,7	< 3	<1
	Среднее	2,9	12	46	4,5	20	<1	6,6	4,1	< 3	<1
2014	1-й результат	6,0	13	64	< 3	22	<1	8,6	3,9	< 3	<1
	2-й результат	5,8	13	65	< 3	23	<1	3,6	3,2	< 3	<1
	Среднее	5,9	13	65	< 3	23	<1	6,1	3,6	< 3	<1
2015	1-й результат	5,5	12	58	3,5	21	<1	5,6	5,2	< 3	<1
	2-й результат	5,4	12	59	3,6	23	<1	7,6	4,5	< 3	<1
	Среднее	5,5	12	59	3,6	22	<1	6,6	4,9	< 3	<1

^{* 1} ppm = 1 мкг/г или 10^{-4} %.

Таким образом, в плодах пастернака посевного обнаружены такие элементы, как Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, K, Ca, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Rb, Sr, Zr, Ba, Pb, Ti, Cr. Установлено высокое содержание калия, фосфора, магния, кальция, кремния, относящихся к эссенциальным элементам. Эти элементы играют важную роль при обеспечении функционирования сердечнососудистой системы, в процессах энергетического обмена веществ, контроле уровня холестерина. В плодах пастернака обнаружены также такие микроэлементы, как Mn, Cu, Cr, Zn и Fe, необходимые для лечения микроэлементозов. При сравнении содержания микроэлементов с предельно допустимыми уровнями концентраций для растений установлено, что в исследуемых образцах плодов пастернака их концентрации ниже токсичных значений.

Выводы

Анализ полученных результатов исследования показал, что плоды пастернака имеют богатый макро- и микроэлементный состав. В них высокое содержание эссенциальных элементов, что расширяет область применения данного вида сырья в терапии различных заболеваний.

Сведения об авторах статьи:

Крутов Павел Валентинович – к.фарм.н., директор по производству ЗАО «Фармцентр ВИЛАР». Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, 7, стр. 29. E-mail: krutovpv@mail.ru

Цицилин Андрей Николаевич – к.б.н., зав. лабораторией «Ботанический сад» ФГБНУ ВИЛАР. Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, 7 стр. 1.

Чупарина Елена Владимировна – к.х.н., с.н.с. лаборатории спектральных методов анализа ФГБУН Институт геохимии им. А.П. Виноградова СО РАН. Адрес: 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1А.

Мартынов Альберт Михайлович – к.фарм.н., доцент кафедры фармации ИГМАПО-филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: 664049, г. Иркутск, Юбилейный мкр, 100.

Пупыкина Кира Александровна – д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 271-22-85.

Файзуллина Рената Ринатовна – к.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 271-22-85.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Арнаутов, Н.В. Стандартные образцы химического состава природных минеральных веществ: методические рекомендации. Новосибирск: ИГиГ СО АН СССР, 1987. 204 с.
- 2. Пименов М.Г. Зонтичные (Umbelliferae) России / М.Г. Пименов, Т.А. Остроумова. СПб.: КМК, 2012. 490 с.
- 3. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Том 3. Семейства Fabaceae-Apiaceae / под ред. А. А. Буданцева. СПб.: КМК, 2010. 608 с.
- 4. Ревенко, А.Г. Рентгеноспектральный флуоресцентный анализ природных материалов. Новосибирск: Наука Сиб. изд. фирма, 1994. 264 с.
- Смагунова А.Н., Козлов В.А. Примеры применения математической теории эксперимента в рентгенофлуоресцентном анализе. Иркутск: Изд-во ИГУ, 1990. – 230 с.
- 6. Шептухов В.Н., Гафуров Р.М., Папаскири Т.В. [и др.]. Пастернак луговой (пастернак обыкновенный) Pastinaca sativa L. // Атлас основных видов сорных растений России. М.: Колос, 2009. С. 125-192 с.

УДК 579,842.1/.2 © Коллектив авторов, 2017

А.Г. Губайдуллин¹, М.М. Туйгунов¹, М.Ю. Градусова¹, А.Ю. Лазарева¹, Р.Ф. Хуснаризанова¹, Ю.З. Габидуллин¹, Н.Н. Гибазов² ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ МОНОКУЛЬТУР PORPHYROMONAS GINGIVALIS И AGGREGATIBACTER ACTINOMYCETEMCOMITANS, ВЫДЕЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ ПАРОДОНТИТОМ, И ИХ СОКУЛЬТИВИРУЕМЫХ ШТАММОВ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа ²ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница № 17», г. Уфа

В статье сравнительно охарактеризованы факторы патогенности, в частности адгезивная, гемолитическая и лецитиназная активности условно-патогенных представителей семейства Pasteurellaceae и Porphyromonadaceae, а именно, Porphyromonas gingivalis (P.gingivalis), Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A.actinomycetemcomitans) и их сокультивируемые вариации, которые являются одними из доминирующих патогенов, вызывающих специфические пародонтиты у человека. Материалом для наших исследований послужили 134 штамма условно-патогенных микроорганизмов, выделенных от 540 больных с инфекционными заболеваниями пародонта: 32 штамма бактерий P.gingivalis, 82 штамма бактерий A.actinomycetemcomitans, а также 32 сокультивируемые вариации P.gingivalis + A.actinomycetemcomitans и по 10 штаммов каждого микроорганизма, выделенных от практически здоровых людей.

В ходе исследования было установлено, что совместно культивируемые вариации *P.gingivalis* + *A.actinomycetemcomitans* чаще обладают факторами патогенности, чем их монокультуры, что необходимо учитывать при оценке этиологической значимости этих бактерий, выделенных в виде ассоциаций при инфекционных процессах ротовой полости. Результаты исследования показывают, что взаимодействие микроорганизмов, представителей одного биотопа, используется как инструмент для решения прикладных задач медицины и микробиологии.

Ключевые слова: факторы патогенности, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, пародонтит, адгезивная активность, гемолитическая активность и лецитиназная активность.

A.G. Gubaidullin, M.M. Tuigunov, M.Yu. Gradusova,

A.Yu. Lazareva, R.F. Khusnarizanova, Yu.Z. Gabidullin, N.N. Gibazov

PATHOGENIC FACTORS OF MONOCULTURES PORPHYROMONAS GINGIVALIS AND AGGREGATIBACTER ACTINOMYCETEMCOMITANS, ISOLATED FROM PATIENTS WITH PARODONTITIS AND THEIR CO-CULTIVATED STRAINS

The article comparatively characterizes pathogenic factors, particularly the adhesive, hemolytic and lecithinase activity of potentially pathogenic members of the family Pasteurellaceae and Porphyromonadaceae, and, namely *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) and their co-cultivated variations, which are one of the dominant pathogens that cause specific parodontitis in humans. Material for our study included 134 strains of potentially pathogenic microorganisms isolated from 540 patients with infectious parodontal disease: 32 strains of the bacteria *P. gingivalis*, 82 strains of the bacteria *A. actinomycetemcomitans*, 32 co-cultivated variations of *P. gingivalis* + *A. actinomycetemcomitans*, as well as 10 strains of each microorganism isolated from apparently healthy people.

The study established that co-cultivated variations of *P. gingivalis* + *A. actinomycetemcomitans* more frequently possess pathogenic factors than their monocultures that must be considered when assessing the etiologic significance of these bacteria isolated in form of associations during infectious processes of the oral cavity. The results show that the interaction between microorganisms of the same biotope is used as a tool for solving applied tasks of medicine and microbiology.

Key words: pathogenic factors, Porphyromonas gingivalis, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, parodontitis, adhesive activity, hemolytic activity and lecithinase activity.

В последние годы наблюдается значительный рост инфекционных заболеваний пародонта, вызванных ассоциациями условнопатогенных микроорганизмов. Пародонтиты характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом, связанным с одновременным воздействием нескольких этиологических агентов, каждый из которых имеет комплекс факторов патогенности [2,3]. Изменение этиологической структуры инфекционной заболеваемости, по мнению многих исследователей, связанно с неблагоприятной экологической обстановкой, нерациональным применением различных антибактериальных препаратов, а также нарушением естественной резистентности макроорганизма к различным видам ассоциированных культур [9,10].

Межбактериальные взаимодействия как один из механизмов формирования ассоциаций микроорганизмов при микст-инфекциях и изменения в проявлении патогенных свойств представителями условно-патогенных бактерий с учетом их симбиотических связей, изучены недостаточно [4,6].

Исходя из вышеизложенного целью нашего исследования явилось изучение факторов патогенности монокультур Porphyromonas gingivalis и Aggregatibacter actinomycetemcomitans и их сокультивируемых вариаций.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили клинические образцы, которые были получены из городских стоматологических поликлиник: АУЗ «Республиканская стомато-

логическая поликлиника», ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника» г. Стерлитамака, ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника № 1» г. Уфы, а чистые культуры бактерий P.gingivalis, A.actinomycetemcomitans были выделены в бактериологических лабораториях ГБУЗ РБ «Республиканская детская клиническая больница» и ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» г. Уфы. Материалом для наших исследований послужили 134 штамма условнопатогенных микроорганизмов, выделенных от 540 больных с инфекционными заболеванияпародонта: 32 штамма бактерий P.gingivalis, 82 штамма бактерий А. actinomycetemcomitans, а также 32 сокультивируемые вариации P. gingivalis + A.actinomycetemcomitans [8].

Адгезивную активность микроорганизмов определяли методом цитадгезии на изолированных эритроцитах I группы крови человека и на щечных эпителиях. Оценку адгезивных свойств проводили по среднему числу бактерий, прилипающих к одной клетке (СПА), коэффициенту участия клеток, имеющих на своей поверхности адгезированные микроорганизмы (К), и индексу адгезивности микроорганизма (ИАМ). Низкоадгезивными считали штаммы при микроскопическом обнаружении от 1 до 5 бактерий, среднеадгезивными - от 6 до 10, высокоадгезивными - при прилипании более 10 бактерий на 1 эпителиальную клетку. Для выделения адгезивноактивных микроорганизмов, прочно зафиксированных на эпителиальных клетках, полученных из слизистой оболочки щеки, использовали фиколлверографиновый метод [8].

Адгезивную активность микроорганизмов определяли в реакции гемагглютинации с эритроцитами птиц. Для этого брали по 0,05 мл 3% суспензии эритроцитов, содержащих 0,6% Д-маннозы и без нее и суспензию монокультур и сокультивируемых штаммов с оптической плотностью от 250 тыс. до 1 млрд. КОЕ в 1 мл, наносили на предметное стекло и осторожно смешивали. По образованию агглютинационных хлопьев в течение 1-2 минут судили о способности культур давать Дманнозочувствительную И Д-маннозорезистентную гемагглютинацию. Появление гемагглютинационных хлопьев при смешивании суспензии эритроцитов с культурой плотностью от 25 млн до 1 млрд КОЕ в 1 мл считали как проявление слабой активности, от 15 до 25 млн. КОЕ в 1 мл – умеренной активности, от 5 до 15 млн. КОЕ в 1 мл – средней, от 500 тыс. до 5 млн. КОЕ в 1 мл – высокой активности. Отсутствие хлопьев при любых концентрациях суспензий моно- и сокультивируемых микроорганизмов считали показателем отрицательной реакции [8].

Количественную оценку адгезивной активности проводили по Брилису. Для постановки опыта на предметное стекло наносили каплю буферного раствора рН 7,2, в которой суспендировали взвесь изучаемых моно- и сокультивируемых микроорганизмов и отмытых стандартных формалинизированных эритроцитов I(0) группы крови системы ABO. Препарат на 30 минут помещали во влажную камеру при 37 °C, после чего высушивали при той же температуре, фиксировали метанолом и окрашивали метиленовой синью, изучение проводили под световым микроскопом «Биолам». Степень адгезивной активности оценивали с помощью среднего показателя адгезии /СПА/, под которым понималось среднее количество микроорганизмов, прикрепившихся к одному эритроциту. Адгезивность считалась нулевой при СПА от 0 до 1,00, низкой – от 1,0 до 2,0, средней – от 2,0 до 4,0 и высокой – при свыше 4.00.

Изучение α-гемолитической активности проводили следующим образом: на 1,5% агар Хоттингера, содержащий 5% суспензию эритроцитов кролика. В одной половине чашки вертикальным и горизонтальным штрихами засевали суточные агаровые монокультуры, а в другой половине эти же культуры сеяли в виде креста и инкубировали при 37 °C в течение 24 часов. Культуры считались высокоактивными при наличии зоны гемолиза диаметром 5-8 мм, средней активности – 3-5 мм, слабой активности – 1-3 мм и отрицательной - при отсутствии зоны гемолиза. Количественную оценку α-гемолитической активности культур A.actinomycetemcomitans и P.gingivalis устанавливали следующим образом: брали 2 мл 3% суспензии эритроцитов, наливали 1 мл 2-х млрд. суспензии суточных моно- и сокультивируемых штаммов и инкубировали в термостате при 37° С 1,5 часа, затем центрифугировали при 8 тыс. об. /мин в течение 15 минут и измеряли оптическую плотность центрифугата на ФЭК-56 М при длине волны 600 нм и толщине кюветы 5,17. В качестве контроля служили: 1) центрифугат состава – 2мл 3% суспензии эритроцитов + 1мл физиологического раствора; 2) центрифугат состава – 2 мл 3% суспензии эритроцитов + 1 мл физиологического раствора+5мг сапонина. Культуры считались высокоактивными при гемолизе эритроцитов от 70 до 100%, средними – от 40 до 70 %, слабыми – от 2 до 40%, а ниже - неактивными. Показатель оптической плотности при полном гемолизе эритроцитов составлял 0,34, при отсутствии гемолиза – 0,00.

Определение лецитиназной активности моно- и сокультивируемых штаммов А. actinomycetemcomitans и P. gingivalis проводили на желточном агаре Ю.Н. Чистовича Для этого суточные агаровые культуры засевали штрихами и в виде креста на 2% агар Хоттингера, содержащий лецитовителлин, затем инкубировали при 37°С в течение 24 часов. Культуры считали высокоактивными при наличии вокруг колонии радужного венчика диаметром 5-7 мм, средней активности — 3-5 мм, слабой — 1-3 мм и неактивными при отсутствии венчика.

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

Результаты и обсуждение

При постановке реакции гемагглютинации с эритроцитами цыпленка из 32 моно-P.gingivalis положительную маннозочувствительную (MS) реакцию гемагглютинации давали 13 $(40,6\pm3,95\%,$ $p_1 = 0.133$ штаммов не лавали 19 и $(59,4\pm3,95\%)$. Положительную Дманнозорезистентную (MR) реакцию давали 11 (34,4 \pm 8,40%, p₁=0,441) штаммов и 21 (65,6±8,40%) штамм не давал положительную (MR) реакцию гемагглютинации с эритроцитами цыпленка.

Изучение адгезивной активности монокультур A.actinomycetemcomitans показало, что из 82 штаммов положительную MS-реакцию гемагглютинации с эритроцитами цыпленка давали 19 (23,2±4,66%, р₂=0,004) штаммов и 63 (76,8±4,66%) штамма отрицательную. Положительную MR-реакцию гемагглютинации давали 11 (13,4 \pm 3,76%, p₂=0,001) штаммов и 71 $(86,6\pm3,76\%)$ штамм не давал положительную MR-реакцию гемагглютинации. При постановке реакции гемагглютинации с эритроцитами цыпленка среди монокультур P.gingivalis и A.actinomycetemcomitans, выделенных от здоровых людей, слабая адгезивная активность была выявлена по одной культуре каждого микроорганизма.

В дальнейшем нами было проведено сравнительное изучение адгезивной активности совместно культивируемых вариаций P.gingivalis+A.actinomycetemcomitans.

При этом было выявлено, что показатели MS-реакции гемагглютинации с эритроцитами цыпленка были значительно выше, чем у их монокультур: положительная MS-реакция наблюдалась у 59,4±8,7% (19 вариаций из 32), а отрицательная $-y 40,6\pm8,7\%$ (13 вариаций из 32). Аналогичные данные были получены при изучении их способности давать MR-реакцию гемагглютинации с эритроцитами цыпленка. Так, совместно культивируемые вариации P.gingivalis + A.actinomycetemcomitans давали положительную MR-реакцию в 43,8±8,8% случаев (14 из 32 вариаций) и не давали в 56,2±8,8% (18 из 32 вариаций) (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Адгезивные свойства монокультур и их совместно культивируемых вариаций

		Активные				
Штаммы	Всего	Д-маннозорезистентная реакция гемагглютинации		Д-маннозочувствительная		
Штаммы	BCCIO			реакция гемагглютинации		
		абс.	p±m (%)	абс.	p±m (%)	
Монокультуры P.gingivalis	32	11	34,4±8,4	13	40,6±8,7	
Монокультуры						
A.actinomycetemcomitans	82	11	13,4±3,7	19	30,5±5,0	
Сокультивируемые вариации						
P.gingivalis +						
A.actinomycetemcomitans	32	14	43,8±7,7	19	59,4±7,6	

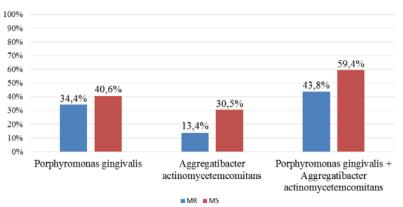


Рис. 1. Адгезивные свойства монокультур и их совместно культивируемых вариаций

Одновременно было проведено изучение среднего показателя адгезии (СПА) в опытах на формализированных эритроцитах I группы крови человека при микроскопическом учете результатов в соответствии с методом, описанным В.И. Брилисом с соавт. (1986).

Результаты этих исследований показали, что из 32 изученных культур P.gingivalis 13 (40,6 \pm 8,7%) р₁=0,687 проявляли активность, среди которых 2 (15,4 \pm 6,4%) штамма проявляли высокий СПА, 5 (38,5 \pm 8,6%)— средний, 6 (45,2 \pm 8,8%)— слабый СПА и 19 (59,4 \pm 8,7%) культур не обладали активностью. Из 82 изученных культур A.actinomycetemcomitans 39(47,6 \pm 5,5%) р₂=0,348 штаммов проявляли ад-

гезивную активность, среди которых $(17.92\pm4.2\%)$ высокий СПА. давали 14 $(35,9\pm5,3\%)$ – средний, $18(46,2\pm5,5\%)$ слабый и 43 (52,4±5,5%) не проявляли адгезивной активности. У штаммов P.gingivalis и A. actinomycetemcomitans при сокультивировании наблюдается тенденция усиления адгезивных свойств по сравнению с их монокультурами (рис. 2). Так, из 32 сокультивируемых вариаций 22 (68,8±8,2%) вариации проявляли активность, среди которых высоким уровнем СПА обладали $(31,8\pm8,2\%)$ вариаций, средним -(54,6±8,8%) и 3(13,6±6,1%) слабым СПА. Количество неактивных сокультивируемых вариаций составляло 10 (31,3±8,2%) (табл. 2, рис 2.).

Таблица 2

средний по	ередини показатель адгезни монокультур и их совместно культивируемых вариации					
Штаммы	Всего	Активные штаммы				
штаммы	Beero	высокий СПА (%)	средний СПА (%)	слабый СПА (%)	всего СПА (%)	
Монокультуры P.gingivalis	32	2(15,4±6,4)	5(38,7±8,6)	6(45,2±8,8)	13	
Монокультуры						
A.actinomycetemcomitans	82	$7(17,9\pm4,2)$	14(35,9±5,3)	$18(46,2\pm5,5)$	39	
Сокультивируемые вариации						
P.gingivalis +						
A actinomycetemcomitans	32	7(31.8+8.2)	12(54.5+8.8)	3(13.6+6.0)	2.2.	

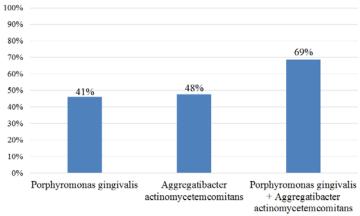


Рис. 2. Средний показатель адгезии монокультур и их сокультивируемых вариаций

Таким образом, адгезия у бактерий P.gingivalis и A.actinomycetemcomitans представляет собой сложный процесс и зависит от наличия определенных структурных компонентов и продуктов жизнедеятельности бактериальных клеток, с помощью которых происходит специфическое взаимодействие микроорганизмов с определенными рецепторами клеток хозяина. Что касается адгезии совместно культивируемых вариаций, то, по-видимому, при этом происходит взаимное индуцирование адгезивных свойств, которое необходимо учитывать при оценке этиологической значимости бактерий P.gingivalis и A.actinomycetemcomitans, выделенных при заболеваниях пародонта в виде ассоциированных культур.

Исследование α-гемолитической активности монокультур P. gingivalis и A. actinomycetemcomitans показало, что из 32 культур

P.gingivalis α-гемолитической активностью обладали 8 штаммов (25,0±7,7%), среди которых 2 штамма $(25,0\pm7,7\%)$ проявляли высокую, 1 штамм $(12,6\pm5,9\%)$ среднюю и 5 штаммов (62,5±8,6%) слабую α-гемолитическую активность. Не проявляли активность 24 (75,0±7,7%) культуры. Из 82 монокультур А. actinomycetemcomitans 46 (56,1±5,5%) штаммов обладали αгемолитической активностью, из них $(32,6\pm5,2\%)$ проявляли высокую, $10(21,7\pm4,6\%)$ среднюю и 21 (45,7±5,5%) слабую активность, не проявляли α-гемолитическую активность 36 (43,9±5,5%) культур. Штаммы P.gingivalis и A.actinomycetemcomitans, изолированные от здоровых людей, значительно реже не проявляли а-гемолитическую активность: 9% и 11% соответственно.

В следующей серии опытов нами было проведено изучение α-гемолитической актив-

ности совместно культивируемых вариаций P.gingivalis + A.actinomycetemcomitans. При этом частота встречаемости α -гемолитической активности была значительно выше, чем у их монокультур – 75,0 \pm 7,7% (24 вариации из 32).

При этом штаммы P.gingivalis и A.actinomycetemcomitans при совместном культивировании значительно чаще проявляли высокую и среднюю α -гемолитическую активности: 12 (50,0±8,8%) и 7 (29,2±8,0%) соответственно (табл. 3, рис. 3).

Таким образом, полученные результаты показали, что штаммы *P.gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans* при совместном культивировании проявляют α-гемолитическую активность, чаще чем их монокультуры, что, возможно, связано с взаимным индуцированием α-гемолитической активности сокультивируемых вариаций и говорит об этиологической значимости ассоциациированных культур *P.gingivalis* и *A.actinomycetemcomitans*, выделенных у лиц с инфекционными заболеваниями пародонта.

α-гемолитическая активность клинических штаммов P.gingivalis и A.actinomycetemcomitans и их совместно культивируемых вариаций

Таблица 3

	Штаммы					
Показатель	P. gingivalis		A.actynomycetemcomitans		P. gingivalis + A.actynomycetemcomitans	
	абс.	P±m %	абс.	P±m %	абс.	P±m %
Общее количество штаммов	32	-	82	-	32	-
Выделенные от здоровых людей	-	-	1	10	-	-
Всего активных штаммов	8	25,0±7,7	46	56,1±5,5	24	75,0±7,7
Степень активности:						
Низкая	5	62,5±8,6	21	45,7±5,5	-	-
Средняя	1	12,5±5,9	10	21,7±4,6	7	29,2±8,0
Высокая	2	$25,0\pm7,7$	15	$32,6\pm5,2$	12	5,0±8,8

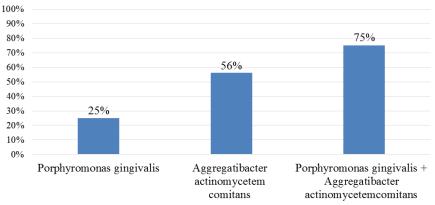


Рис. 3. α-гемолитическая активность клинических штаммов P.gingivalis и A.actinomycetemcomitans и их совместно культивируемых вариаций

Исследование лецитиназной активности показало, что из 32 культур P.gingivalis лецитиназную активность проявляли 11 (34,4±8,4%, р₁=0,316) штаммов, среди них высокоактивными были 4 (36,4 \pm 8,5%, p₁=0,371), среднеактивными -5 (45,5±8,8%, p₁=0,941), слабоактивны- μ и – 2 (8,2±4,9%, μ 1=0,492) и неактивными – 21 $(65,6\pm8,4\%)$ культура. 82 штаммов Из A.actinomycetemcomitans лецитиназную активность проявлял 61 штамм (74,4±4,8%), из них высокую активность проявляли 14 (22,9±4,6%, $p_2=0.019$) штаммов, среднюю – 17 (27,9±4,9%, $p_2=0.071$), слабую – 30 (49,1±5,5%, $p_2=0.001$) и не активной оказалась 21 (25,6 \pm 4,8%) культура.

В дальнейшем изучали изменение лецитиназной активности при совместном культивировании P.gingivalis + А. actinomycetemcomitans. При этом частота встречаемости лецитиназной активности была значительно выше, чем у их монокультур: в частности, из 32 вариаций P.gingivalis + A.actinomycetemcomitans

лецитиназную активность проявляла 31 $(96,9\pm3,1\%)$ вариация и 1 $(3,2\pm3,11)$ вариация не обладала активностью. Необходимо отметить, что штаммы при совместном культивировании значительно чаще проявляли высокую и среднюю лецитиназную активности: из 31 положительной вариации, обладающей лецитиназной активностью, высокую степень активности проявляли 15 вариаций $(46,8\pm8,8\%)$, среднюю — 15 $(46,8\pm8,8\%)$ и слабую — 1 $(3,2\pm3,1\%)$ вариация (рис. 4).

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что совместно культивируемые вариации *P.gingivalis* и *A.actinomycetemcomitans* проявляют лецитиназную активность значительно чаще, чем изолированные в виде монокультур. Данный факт необходимо учитывать при оценке этиологической значимости этих микроорганизмов, выделенных в виде моно- и ассоциированных культур у лиц с заболеваниями пародонта.

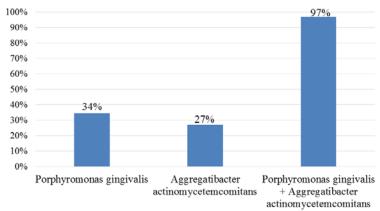


Рис. 4. Проявления лецитиназной активности P.gingivalis и A.actinomycetemcomitans и их сокультивируемых вариаций

Заключение

Таким образом, результаты наших исследований дают основание полагать, что при совместном культивировании бактерий P.gingivalis и A.actinomycetemcomitans усиливаются факторы их патогенности и персистенции, в частности адгезивная, гемолитическая и лецитиназная активности, обуславливая таким образом особенности течения инфекционных процессов, вызванных микст-культурами.

Сведения об авторах статьи:

Губайдуллин Азат Гирфанович – аспирант кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: azat.gubaidullin@mail.ru.

Туйгунов Марсель Маратович — д.м.н., зав. кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: tuygunov@mail.ru.

Градусова Мария Юрьевна – студентка ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, РБ, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gradusova.maria@mail.ru.

Лазарева Анна Юрьевна – студентка ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, РБ, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lazarevaayu@mail.ru.

Хуснаризанова Рауза Фазыловна – к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Габидуллин Юлай Зайнуллович – д.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. E-mail: guz010877@mail.ru.

Гибазов Нуршат Нургарифанович – к.м.н., врач ГБУЗ РБ ГДКБ №17. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Свободы, 29.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Ашмарин, И.П. Статистические методы в микробиологических исследованиях / И.П. Ашмарин, А.А. Воробьев. СПб.: Изд-во мед. литературы, 1962. 180 с.
- Баяхметова, А.А. Исследование пародонтопатогенной микрофлоры пародонтальных карманов при пародонтите молекулярногенетическим методом / А.А. Баяхметова, А.А. Екешева // Наука и Мир. – 2016. – Т. 2, № 3 (31). – С. 73-76.
- 3. Безрукова, И.В. Быстропрогрессирующий пародонтит / И.В. Безрукова. М., 2004. 144 с.
- Белобородова, Н.В. Роль микробных сообществ или биопленок в кардиохирургии / Н.В. Белобородова, И.Т. Байрамов // Антибиотики и химиотерапия

 — 2008.

 — № 11-12.

 — С. 44-59.
- 5. Бухарин, О.В. Лизоцим микроорганизмов / О.В. Бухарин, Н.В. Васильева, Б.Я. Усвяцов. Томск, 1984. 214 с.
- 6. Бухарин, О.В. Механизмы выживания бактерий / О.В. Бухарин, А.Л. Гинцбург, Ю.М. Романова, Г.И. Эль-Регистан. М.: Медицина, 2005. 367 с.
- 7. Бухарин, О.В. Персистенция патогенных бактерий / О.В. Бухарин. М., Медицина, 1999. 366 с.
- 8. Габидуллин, Ю.З. Особенности некоторых свойств, определяющих патогенный потенциал сокультивируемых вариаций бактерий Enterobacter, Citrobacter, Serratia, E.Coli, Proteus: автореф. дис. . . . д-ра мед. наук / Ю.З. Габидуллин. Челябинск, 2015. 40 с.
- 9. Фадеев, С.Б. Хирургическая инфекция мягких тканей второго уровня, особенности этиотропной терапии: дис. . . . д-ра мед. наук / С.Б. Фадеев. Оренбург, 2010. 165 с.
- 10. Antimicrobial activity against periodontopathogenic bacteria, antioxidant and cytotoxic effects of various extracts from endemic thermopsis turcica/ E.B. Bali [et al.] // Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2014.

УДК 616.34-089.85 © Р.Р. Иштуков, 2017

Р.Р. Иштуков

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛЛАГЕНА И БИОЛОГИЧЕСКОГО КЛЕЯ ПРИ ДУОДЕНАЛЬНЫХ СВИЩАХ

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

Несформированные дуоденальные и высокие тонкокишечные свищи являются тяжелым осложнением различных заболеваний и повреждений органов брюшной полости. Общая летальность при наружных кишечных свищах достигает 16,5-57,5%, при сформированных кишечных свищах она составляет 4%, при несформированных — в среднем 71,7%.

В статье приводятся описание и результаты экспериментального исследования эффективности различных способов ликвидации несформированных дуоденальных свищей на животных. В ходе исследования использовались кролики породы

шиншилла, которые были разбиты на 3 группы по способу ликвидации искусственно наложенного дуоденального свища: ушивание путем наложения кишечного шва Альберта-Шмидена-Ламбера без укрепления линии швов; ушивание с укреплением кишечного шва биологическим хирургическим клеем; ушиванием с укреплением свиным дермальным коллагеном. Механическая прочность швов определялась путем пневмокомпрессии участков ушитого кишечника, а также морфологического изучения краев хирургической раны. Результаты эксперимента показали, что применение биоимпланта имеет больше преимуществ при устранении свищего дефекта двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: коллаген, дуоденальный свищ, биологический клей.

R.R. Ishtukov

EXPERIMENTAL STUDY OF THE USE OF COLLAGEN AND BIOLOGICAL GLUE ON THE DUODENAL FISTULA

Unformed duodenal and high intestinal fistulas are a severe complication of various diseases and injuries of abdominal organs. Total mortality rate in case of external intestinal fistulas reaches 16.5 - 57.5%, in case of formed intestinal fistulas it is 4%, unformed -71.7%

This article describes the experiment to determine the effectiveness of various methods for eliminating unformed duodenal and high intestinal fistulas in an animal experiment. In the study, rabbits of the Shinshilla breed were used, which were divided into 3 groups according to the method for eliminating the artificially imposed duodenal fistula: suturing by applying an intestinal Albert-Schmiden-Lambert suture without strengthening the suture line, suturing with strengthening the intestinal suture with biological surgical glue or strengthening with pig pigmented collagen. The effectiveness of the suture was determined by pneumocompression of the sites of the intestinal canal, as well as morphological examination of the edges of the surgical wound. The results of the experiment showed that the use of permanent collagen gives more advantages in eliminating a duodenal fistula defect.

Key words: collagen, duodenal fistula, biological glue.

Несформированные дуоденальные и высокие тонкокишечные свищи (НДиВТКС) являются тяжелым осложнением различных заболеваний и повреждений органов брюшной полости, требующим от хирургов нестандартных действий как в диагностическом, так и лечебном плане [1,3-5,12]. Общая летальность при наружных кишечных свищах достигает 16,5-57,5%. При сформированных кишечных свищах она составляет 4%, при несформированных – в среднем 71,7%. Летальность у больных с НДиВТКС варьирует от 60 до 90%. Коллективный опыт хирургов говорит о целесообразности дифференцированного выбора хирургической тактики с учетом уровня расположения и вида свищей, их количества, объема кишечных потерь, наличия перитонита, явлений полиорганной дисфункции [6,7,9]. Операции, направленные на ликвидацию кишечных свищей, в особенности множественных, относятся к числу сложных, требующих мастерства и высокой квалификации хирурга, способного подойти творчески к каждому больному и выбрать индивидуальный вариант оперативного вмешательства. Таким образом, поиск и подбор оптимального хирургического лечения НДиВТКС является важнейшей задачей, решить которую представляется возможным на экспериментальной модели дуоденального свища у животных, применяя различные новые методы оперативных вмешательств, что в последующем позволит повысить эффективность лечения больных с кишечными свищами различной локализации [8,10,11].

Целью исследования явился анализ эффективности различных способов ликвидации несформированных дуоденальных свищей в эксперименте на животных.

Материал и методы

Экспериментальное исследование выполнялось на 60 кроликах обоего пола породы шиншилла весом от 2,5 до 3,5 кг. Предоперационная подготовка желудочно-кишечного тракта всех животных была идентичной и заключалась в 12-часовом голодании. Операции проводились под общим обезболиванием путем введения внутримышечно раствора кетамина (из расчета 40 мг на 1 кг массы тела). Анальгезию дополняли послойной инфильтрацией передней брюшной стенки и париетальной брюшины 20-30 мл 0,25% раствора новокаина.

Для достижения цели исследования была разработана собственная экспериментальная модель кишечного свища на кроликах породы шиншилла.

Моделирование дуоденального свища на кроликах осуществляли следующим образом: производили верхнюю срединную лапаротомию длиной 3,5 см, выделяли и мобилизовывали нисходящую часть двенадцатиперстной кишки (ДПК) с выведением ее наружу и последующим нанесением на её переднюю стенку поперечного разреза скальпелем на 1/4 просвета (дуоденотомия). Лапаротомную рану ушивали капроновыми нитями таким образом, чтобы петля выведенной кишки оставалась снаружи. Послеоперационную рану обрабатывали 3% спиртовым раствором йода с наложением на нее асептической повязки на 24 часа. За это время в организме экспериментального животного происходят патофизиологические изменения, характерные для этой патологии, включающие потерю определенного количества желудочнодуоденального содержимого без возникноветотального перитонита гнойносептических осложнений.

Через 24 часа после моделирования дуоденального свища всем животным проводились релапаротомии с целью ликвидации свищевого дефекта ДПК. В І контрольной группе животных (20 кроликов) свищевой дефект ДПК ушивался двухрядным швом Альберта – Шмидена – Ламбера с использованием атравматичного шовного материала (ШМ) «Викрил» №3, линия кишечных швов не укреплялась.

Во II и III группах дуоденальный свищ ушивался однорядным непрерывным вворачивающимся швом Шмидена с использованием атравматичного шовного материала «Викрил» №3, при этом во II группе (20 кроликов) линия швов укреплялась биологическим хирургическим клеем BioGlue® (CryoLife, США), а в III группе животных (20 кроликов) поверх наложенного однорядного непрерывного кишечного шва укладывали свиной дермальный коллаген «Permacol»TM (производство Covidien, Великобритания). Биоимплант выкраивали, размещая так, чтобы его края отступали кнаружи от шва на 3-5 мм, и фиксировали к серозному слою кишки синтетическим нерассасывающим шовным материалом «Капрон» №3.

Для изучения механической прочности наложенных швов проводилась релапаротомия в разные сроки наблюдения (на 3-и, 7-, 15- и 30-е сутки), иссекался препарат, содержащий сегмент ДПК со швами в пределах 5-10 см по обе стороны от швов. Препараты, содержащие сегменты ДПК, подвергались пробе на механическую прочность методом пневмопрессии по известной методике (М.А. Нартайлаков, 1989).

После проведения пневмопрессии с целью изучения динамики процессов заживления материал фиксировался в 10% нейтральном формалине, после чего заливался парафином. Готовые гистологические срезы тканей ДПК толщиной 10 мкм подвергались депарафинизации и окрашиванию гематоксилином и эозином, позволяющим выявить все клеточные элементы и некоторые неклеточ-

ные структуры. Этот метод окраски позволяет решить поставленные нами задачи экспериментального исследования. Метод окрашивания включает использование основного красителя гематоксилина, окрашивающего базофильные клеточные структуры ярко-синим цветом, и спиртового кислого красителя эозина Ү, окрашивающего эозинофильные структуры клетки красно-розовым цветом. Базофильные структуры, как правило, это те, которые содержат нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК): клеточное ядро, рибосомы и РНКбогатые участки цитоплазмы. Эозинофильные структуры содержат внутри- и внеклеточные белки, например тельца Леви. Цитоплазма является эозинофильной средой. Эритроциты всегда прокрашиваются ярко-красным цветом [2]. Готовые микропрепараты изучались с помощью светооптического микроскопа «Микмед 2» под малым (×100) и большим (× 400) увеличениями. В ходе морфометрического исследования проводилась качественная и количественная оценка патоморфологических изменений в области раны, швов, а также в окружающих участках стенки кишки, в том числе в слизистой оболочке, в пределах 1.0-1,5 см от линии наложения швов. На окрашенных гистологических срезах изучались признаки воспаления, степень дистрофических, склеротических, регенераторных процессов. Для каждого эксперимента проводили полуколичественный микроскопический анализ с оценкой признаков в баллах: 0 - отсутствие признака, +(1) – минимальный, ++(2) – умеренный, +++(3) – выраженный характер изменений. Из опыта животные выводились внутривенным введением 2,5% раствора тиопентал-натрия (из расчета 100 мг на 1 кг массы тела).

Результаты и обсуждения

По нашим данным прочностные качества кишечного шва снижаются к 3-му дню после операции. Далее во всех трех группах отмечается рост прочности кишечных швов с достижением максимальных цифр к 30-м суткам (табл. 1).

Таблица 1

Панные пневмопрессии в зависимости от способа ликвидации кишечного свища Me (V - V _)

данные пневи	данные пневмопрессии в зависимости от спосооа ликвидации кишечного свища, ivie (v_{min} - v_{max})						
Способ ликвидации	Иохолица доница		Время, сутки				
кишечного свища	Исходные данные	3-и	7-е	14-e	30-е		
ШМ (I гр. контрольная)	78,5	55,1	66,4	76,8	88,7 **		
N=20	(76,7-80,3)	(49,8-60,4)	(61,2-71,6)	(71,5-82,1)	(84,2-93,2)		
Клей (II гр. контрольная)	78,3	63,7	71,4	86,2	94,3 **		
N=20	(75,9-80,7)	(60,5-66,9)	(68,1-74,7)	(81,7-90,7)	(89,2-99,4)		
Коллаген (III гр. основная)	78,2	65,2*	77,3 *	89,1*	98,4*, **		
N=20	(75,0-81,4)	(60,7-69,7)	(72-82,6)	(84,8-93,4)	(96,1-100,7)		

^{*} Межгрупповые различия в соответствующие периоды достоверны с I контрольной группой при p<0,01.

^{**} Внутригрупповые различия в сравнении с исходным показателем при р<0,001.

Образование и функционирование наружных кишечных свищей сопровождается возникновением морфологических изменений в стенке кишки и соседних органах. Выраженность этих изменений определяется многими факторами, в том числе уровнем локализации свища и сроками его функционирования. С другой стороны, патологические процессы, происходящие в кишечной стенке и окружающих тканях, влияют на функциональное состояние кишки и на течение болезни.

Морфологическое состояние тканей на 3-и сутки.

У животных основной и контрольных групп (во всех трех сериях) в первые трое суток опыта в области швов ДПК значимых различий в динамике морфологических изменений не выявлено. На 3-и сутки после проведенной операции определяется выраженный острый катаральный дуоденит, о чем свидетельствует отек соединительнотканной осно-

вы ворсинок и их инфильтрирование лейкоцитами, а кровеносные капилляры ворсинок становятся полнокровными (рис. 1).

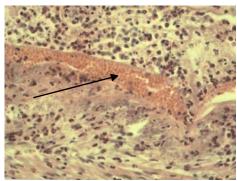


Рис. 1. Венозная гиперемия подслизистой основы слизистой оболочки ДПК при механической травме. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 40

Во всех трех группах на 3-и сутки эксперимента никаких изменений при проведении микроморфометрических исследований не было выявлено (табл. 2).

Таблица 2

Результаты микроморфометрических исследований в группах (3-и сутки)

Значимые микроскопические	Группы			
признаки	контро	льные	основная	
	ШМ (І)	клей (II)	коллаген (III)	
Полнокровие сосудов	++	++	++	
Межуточный отек	++	++	++	
Кровоизлияния	+	+	+	
Воспалительная инфильтрация:				
плотность,	+	+	+	
площадь,	+	+	+	
Состав инфильтрата:				
нейтрофилы	++	++	++	
лимфоциты	+	+	+	
макрофаги	_	_	_	
фибробласты	_	_	_	
Поражение слизистой	++	++	++	
Плотность новообразованных сосудов	_	_	_	
Грануляции	_	_	_	
Рубцевание	_	_	_	
Коллагеновые волокна	_	_	_	

Морфологическое состояние тканей на 7-е сутки.

К концу первой недели эксперимента у животных І группы (ШМ) обнаруживались следующие изменения. Подслизистые и межмышечные сосуды были умеренно полнокровными, отмечался небольшой межуточный отек кишечной стенки. Вокруг шва выявлялась умеренная клеточная инфильтрация. В составе инфильтрата преобладали макрофаги, встречались лимфоциты, фибробласты и единичные нейтрофилы. В окружающих тканях отмечался умеренный отек на фоне слабой лимфогистиоцитарной инфильтрации. Со стороны слизистой оболочки кишки определялся отек, набухание ворсинок с полнокровием внутриворсинковых сосудов, дистрофические изменения эпителия с десквамацией отдельных энтероцитов, вызванные энтеритом, проявляющимся нарушением регенерации на молекулярном и ультраструктурном уровнях (рис. 2).

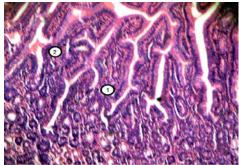


Рис. 2. Слабый отек, набухание ворсинок с полнокровием внутриворсинковых сосудов (1), дистрофические изменения эпителия с десквамацией отдельных энтероцитов (2). 7-е сутки опыта. Окр. гематоксилином и эозином. Увел. ×100

Во II группе животных через 7 суток в зоне травмы кишечника отмечалось координированное взаимодействие клеток лимфоид-

ной ткани и клеток соединительной ткани, обеспечивающих процессы воспаления и регенерации на местное повреждение. У самого края травмы определяются признаки репаративной регенерации, а вокруг зоны травмы наблюдаются признаки острого воспалительного процесса. Заметно, что вокруг травмы постепенно оказывается все большее количество коллагеновых волокон, вырабатываемых малодифференцированными фибробластами. Однако формирующаяся соединительная ткань имеет тонкие и одиночно расположенные коллагеновые фибробласты, наблюдается небольшое количество фибробластических клеток. Все эти пролиферативные процессы постепенно уменьшают (суживают) травматический дефекта (тонус тканей) стенки ДПК.

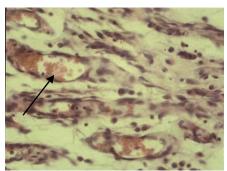


Рис. 3. Гиперемия микроциркуляторного русла серозной оболочки при применении клея через 7 дней после операции. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 40

Соединительнотканная основа серозной оболочки, лишенной однослойного плоского

эпителия, характеризуется выраженной клеточной экссудацией и отеком ткани в результате изменения микроциркуляторного русла, т.е. повышения гидростатического давления в сосудах вследствие гиперемии тканей и резкого увеличения проницаемости стенок микрососудов в зоне воспалительного процесса (рис. 3).

В III (основной) группе животных по истечении 7 дней после операции с применением биоимпланта после механической травмы тонкой кишки отмечается полное восстановление (пролиферация) эпителиального покрова, но сохраняется отек самих ворсинок, однако соединительнотканная основа оболочек тонкой кишки все еще остается инфильтрированной лимфоцитами, макрофагами и фибробластами. Сосудистая система кишечника остается гиперемированной (рис. 4, табл. 3).

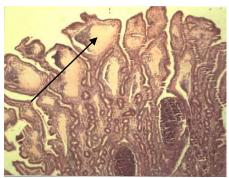


Рис. 4. Концы ворсинок расширены за счет отека тканевой жидкостью, покрыты эпителиоцитами. В собственном слое — наличие лимфоидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 20

Таблица 3

Результаты микроморфометрических исследований в группах (7-е сутки)

2	Группы			
Значимые микроскопические	конт	рольные	основная	
признаки	ШМ (І)	клей (II)	коллаген (III)	
Полнокровие сосудов	+++	+++	++	
Межуточный отек	+++	+++	++	
Кровоизлияния	+	+	+	
Воспалительная инфильтрация:				
плотность	+++	++	++	
площадь	++	++	++	
Состав инфильтрата:				
нейтрофилы	++	+	_	
лимфоциты	++	++	+	
макрофаги	+++	+++	+++	
фибробласты	+	+	+	
Поражение слизистой	+	+	+	
Плотность новообразованных сосудов	+	+	+	
Грануляции	+	+	+	
Рубцевание	_	_	_	
Коллагеновые волокна	_	_	_	

Таким образом, при применении биоимпланта при травме ДПК через 7 суток после операции отмечается полное восстановление эпителиального покрова слизистой оболочки, однако в ворсинках еще остаются признаки воспалительного процесса (отек и инфильтрация лимфоидных клеток) всех тканевых структур, а также признаки кровоизли-

яния, вызванный механическим воздействием на стенки кишки в ходе операций, повышением гидростатического давления в сосудах вследствие гиперемии тканей и резким увеличением проницаемости стенок микрососудов в зоне воспалительного процесса.

Морфологическое состояние тканей на 14-е сутки.

Обозначенная структурная перестройка нарастала к 14-м суткам эксперимента соответственно каждой серии. Полнокровие сосудов имело примерно равную степень выраженности во всех группах наблюдения, при этом в серии с использованием биоимпланта это сопровождалось меньшим отеком межуточного вещества, что говорит о постепенной нормализации сосудистой проницаемости и трансэндотелиального обмена. Об этом также свидетельствует отсутствие в этой группе и группе с применением биологического клея признаков кровоизлияний. Поражение слизистой, а также

количественные показатели воспалительной активности и ее качественный состав имели тенденцию к стиханию во всех группах исследования, более заметно это наблюдалось в группе с использованием биоимпланта. Затянувшееся разрешение воспалительной реакции препятствовало эффективному и быстрому процессу регенерации, что, следовательно, способствовало избыточному разрастанию грануляций и последующему рубцеванию; это оказалось более характерно для I группы (ШМ) животных и в меньшей степени – для III группы (коллаген) (табл. 4).

Таблица 4

Результаты микро	морфометрически	х исследований в группах	(14-е сутки)
гезультаты микро	морфометрически	х исследовании в группах	(14-C CYTKII)

2 HOLLING TO MINISTORIA CONTRACTOR TO	Группы			
Значимые микроскопические	контрол	основная		
признаки	ШМ (І)	клей (II)	коллаген (III)	
Полнокровие сосудов	++	++	++	
Межуточный отек	++	++	+	
Кровоизлияния	+	_	_	
Воспалительная инфильтрация:				
плотность	++	++	+	
площадь	++	+	+	
Состав инфильтрата:				
нейтрофилы	+	_	-	
лимфоциты	++	+	+	
макрофаги	++	++	++	
фибробласты	++	++	++	
Поражение слизистой	_		_	
Плотность новообразованных сосудов	+	+	+	
Грануляции	++	+	+	
Рубцевание	_	_	_	
Коллагеновые волокна	_	_	+	

Морфологическое состояние тканей на 30-е сутки.

В области швов с использованием биоимпланта определялись скопления фибробластов, очаговые разрастания зрелой волокнистой соединительной ткани, что было ранее выражено в сравниваемых группах. Количество макрофагов оказалось наименьшим среди всех трех групп, а лимфоциты и нейтрофилы практически отсутствовали, то-

гда как в I и во II группах животных они в значительном количестве имелись. Четко регистрировались участки созревающей грануляционной ткани с множественными полнокровными сосудами, а также отсутствие кровоизлияний и поражения слизистой оболочки. Количество лимфоцитов минимально. Также в этой группе были менее выражены процессы воспалительной инфильтрации и межуточного отека (табл. 5).

Таблица 5

Результаты микроморфометрических исследований в группах (30-е сутки)

2	Группы			
Значимые микроскопические	контрольн	контрольные		
признаки	ШМ (І)	клей (II)	коллаген (III)	
Полнокровие сосудов	++	++	+	
Межуточный отек	++	++	+	
Кровоизлияния	+	+	_	
Воспалительная инфильтрация:				
плотность	++	++	+	
площадь	+	+	+	
Состав инфильтрата:				
нейтрофилы	+	_	_	
лимфоциты	++	++	+	
макрофаги	++	++	+	
фибробласты	+++	+++	++	
Поражение слизистой	-	-	-	
Плотность новообразованных сосудов	+	++	++	
Грануляции	+	+	++	
Рубцевание	+++	++	+	
Коллагеновые волокна	+	+	++	

На 30-е сутки у группы с биоимплантом отсутствовали признаки кровоизлияния и поражения слизистой оболочки. Количество лимфоцитов минимально. Также в этой группе отмечены менее выраженные процессы воспалительной инфильтрации и межуточного отека. В контрольных группах более выражен процесс рубцевания.

Выводы

- 1. Результат пневмопрессии показал, что после снижения физической прочности кишечных швов на 3-и сутки отмечается постепенное ее повышение с достижением максимальных величин к 30-м суткам, во всех трех группах животных наилучший результат показали эксперименты с применением биоимпланта.
- 2. Кровенаполнение сосудов и степень сосудистой проницаемости (полнокровие и отек тканей) нарушались меньше и нормализовались быстрее в группе экспериментов с использованием биоимпланта. Воспалительная инфильтрация как отражение ответной защитной реакции организма на повреждение, а также на наличие инородного суб-

- страта (шовного материала) сработала более эффективно как в количественном (степень выраженности), так и в качественном (быстрая смена клеточных элементов) плане также в группе применения биоимпланта.
- 3. Признаки репарации в виде разрастания грануляционной ткани в области раны появлялись примерно в равные промежутки времени во всех исследуемых группах, однако их продолжительность отличалась и имела очень существенные последствия. В группе с использованием биоимпланта грануляционная ткань на месте раны и резорбируемого шовного материала своевременно замещались рубцовой тканью адекватно объему повреждения без избыточного склерозирования.
- 4. Применение биоимпланта при операции у экспериментальных животных способствует более раннему восстановлению микроциркуляции с формированием в зоне патологических изменений нежноволокнистой соединительной ткани, отличающейся достаточным уровнем перфузии крови в капиллярном звене микроциркуляторного русла.

Сведения об авторе статьи:

Иштуков Роберт Ризович – аспирант кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: E-mail: ishtukovr@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Эффективность кожной пластики и дермального эквивалента в лечении обширных язв голени смешанного генеза / Андреев Д.Ю. [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2013. Т.172, № 1. С. 104-107.
- 2. Горбунова, Т.К. Применение гематоксилина в микроскопической технике / Т.К. Горбунова // Электронный математический и медико-биологический журнал. 2008. Т. 7, № 1. С. 30-33.
- 3. Гин (Ермакова), И.И. Стабильность гелей на основе коллагена і типа и гиалуроновой кислоты / И.И. Гин (Ермакова), Е.А. Лутцева (Вершевская), И.В. Воронкина // Цитология. 2016. Т. 58, № 6. С. 467-475.
- 4. Григорян, А.С. Фибробласты в качестве иммуносупрессоров –функциональный эквивалент мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток / А.С. Григорян // Клеточная трансплантология. 2007. № 2. С. 24-25.
- 5. Дзержинский, Ф.Я. Сравнительная анатомия позвоночных животных / Ф.Я. Дзержинский. М.: Аспект-Пресс, 2005. 302 с.
- 6. Морфологические особенности двенадцатиперстной кишки после механической травмы / Иштуков Р.Р. [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. 2015. Т. 10, № 5. С. 60-63.
- 7. Нартайлаков, М.А. Клинико-экспериментальное обоснование целесообразности применения шовно-клеевого способа в хирургии кишечника: автореф. дис. . . . д-ра мед. наук. Казань, 1989. 15 с.
- 8. Пантелеев, В.С. Стимуляция регенераторных процессов в послеоперационной ране с использованием аллогенного биоматериала и энергии излучения: автореф. дис. . . . д-ра мед. наук. Уфа, 2002. 18 с.
- 9. Плечев, В.В. Применение клеевых композитов при сочетанной боевой травме брюшной полости / В.В. Плечев, А.И. Шестаков // Материалы Всероссийской научно-практической конференции хирургов. Калуга, 1996. С. 46-47.
- 10. Прохоров, Г.П. Лечение несформировавшихся кишечных свищей / Г.П. Прохоров, Н.Ф. Фёдоров // Казанский медицинский журнал. -2010. T. 91, № 2. C. 213-215.
- 11. Grinnell, F. Fibroblasts biology in threedimensional collagen matrices / F. Grinnell // Trend. Cell Biol. 2003. № 13. P. 264-269.
- 12. Suuronen, E.J. Tissueengineering injectable collagen-based matrices for improved cell delivery and vaskularization of ischemic tissue using CD 133 + progenitors expanded from the peripheral blood / E.J. Suuronen, J.P. Veinot, S. Wong // Circulation. − 2006. − № 118. − P. 1134-1138.

G.M. Tuguzbaeva^{1,2,3}, Yu Er¹, V.N. Pavlov², Yumei Niu³, Yunlong Bai¹

BERBERINE-INDUCED ANTICANCER EFFECTS IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF ORAL TONGUE CELLS

¹College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin, P.R.China ²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation ³School of Dentistry, The First Affiliated Hospital of Stomatology, Harbin Medical University, Harbin, P.R.China

Squamous cell carcinoma of oral tongue belongs to highly invasive malignancies of head and neck area. The natural isoquinoline alkaloid berberine has demonstrated anti-tumor potential in various cancer types. This research was aimed to study *in vitro* effects of berberine in squamous cell carcinoma of oral tongue. Berberine reduced the proliferation of CAL-27 cells in a dosedependent manner (IC50 = 36μ M). Furthermore, berberine strongly inhibited invasion of squamous cell carcinoma of oral tongue cells (EC50 = 0.9μ M). Anti-proliferative and anti-invasive actions displayed by berberine in CAL-27 cell line suggest the *in vitro* anticancer efficacy of the natural isoquinoline alkaloid.

Key words: Squamous cell carcinoma of oral tongue, berberine, CAL-27, invasion

Oral cancer is a serious problem in many parts of the globe, which remains a significant cause of morbidity and mortality, accounting annual estimated incidence around 300,000 [1]. Two-thirds of these cases occur in developing countries where smoking and alcohol abuse are considered to be the major etiological factors [2,3]. Squamous cell carcinoma of oral tongue (SCCOT) is a highly invasive and metastatic malignancy in head and neck area [4]. In spite of improvements in diagnostic and therapeutic techniques, the 5-year-survival rate of patients with this diagnosis has not improved for the last decades [5]. For this reason, application of novel therapeutic agents that could eliminate progression of SCCOT is strongly required.

Berberine is a natural isoquinoline alkaloid, whose biological effects in treating diabetes, hypertension, arrhythmias, digestive and inflammatory diseases have been widely investigated [6-8]. To date, an increasing amount of research has involved studies of berberine's anticancer properties [9-12]. In our previous research we have clarified that berberine possesses anticancer effects in hepatocellular carcinoma via activation of pyroptosis [13]. However, the impact of berberine on cancer cell viability and invasion of SCCOT has not been clearly determined. Therefore, this study was carried out to explore antitumor potential of the natural isoquinoline alkaloid in SCCOT.

Material and methods

Drug preparation and treatments.

The Berberine Chloride (Figure 1) was purchased from SIGMA (PHR1502, LOT LRAA9232). The stock solution of berberine was prepared by dissolving isoquinoline alkaloid in DMSO, following by autoclaving. For experimental needs three dilutions have been used in low (1 μ M), medium (10 μ M) and high concentrations (100 μ M).

Fig. 1. Chemical structure of berberine

Cell culture. The human SCCOT cell line, CAL-27, was purchased from the American Type Culture Collection (ATCC) and maintained in DMEM (GE Healthcare HyClone, USA) containing 10% fetal bovine serum (Biowest, USA) at 37°C in an atmosphere containing 5% CO2.

Cell viability assay by cell counting kit-8. CAL-27 cells were seeded at a 1x105 cells/well in 96-well plates, and incubated overnight. After attachment to the well, cells were then treated with indicated concentrations of berberine (1, 10, $100~\mu g/ml$) for 48 h. Consequently, the medium was replaced by $100\mu L$ of fresh medium containing 10% Cell counting kit-8 (CCK-8, WST-8, Dojindo Laboratories, Tokyo, Japan), and the cells were incubated at 37% for another 1 hour. The optical density (OD) was measured by microplate reader at 450~nm wavelength. The experiment was performed three times.

Boyden chamber cell invasion assay. Following pretreatment with different concentrations of berberine, CAL cells were harvested, seeded into Corning Matrigel Invasion Chambers (Corning, Bedford, MA, USA) with 8 μm pore-sized filters at 1x105 cells/well in FBS-free medium, and incubated for 24 hours at 37 °C in humidified atmosphere. 10% serum-medium was used as a chemoattractant in the bottom chamber. Afterwards, the invaded cells were fixed with 4% par-

aformaldehyde and stained with 0.1% crystal violet. Non-invaded cells on upper surface of Transwell membranes were removed by cotton swab. The images of invaded cells were obtained under phase-contrast microscope at the five random fields and proceeded to Image-J software for cell quantification. Each experiment was conducted in triplicate.

Statistical analysis. The results are presented as mean ± standard deviation (SD) from at least three independent experiments and analyzed by analysis of variance (ANOVA), two-tailed P<0,05 was considered statistically significant. All data in treatment groups were normalized to the results in control cells.

Results

Berberine-induced inhibition of oral cancer cell proliferation. We first studied the berberine's effect on cell proliferation. When the berberine-treated CAL-27 cells were examined under phase-contrast microscopy, it was observed that

in treatment groups the cell density was decreased compared to control cells (Figure 2A). In order to confirm whether berberine possess antiproliferative effect in CAL-27 cells, the CCK-8 kit was applied. The results shown in Figure 2B demonstrated that natural isoquinoline caused a dose-dependent suppression of cell proliferation.

The results of cell viability assay have led us to construct the growth inhibition curve and identify the IC_{50} , inhibitory concentration for berberine in CAL-27 cells. As it is illustrated on the Figure 3, the IC_{50} value for berberine was $36\mu M$.

Suppression of CAL-27 cells invasion by berberine treatment. Invasive capacities of cancer cell define the aggressiveness of malignancy. Therefore, we next examined the behavior of berberine-pretreated cells in Matrigel coated Transwell chambers. It was found that invasion of CAL-27 cells was inhibited by more than 50% in treatment groups, indicating a strong anti-invasive effect of natural isoquinoline (P<0.001).

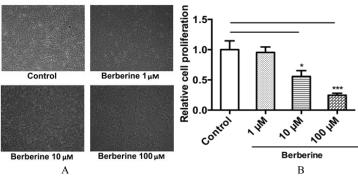


Fig. 2: Inhibition of cell proliferation by berberine in CAL 27 cells. A. Phase contrast images of CAL-27 cells treated with different concentrations of berberine for 48 hours at 100X magnification. B. Oral cancer cells treated with berberine (1μM, 10μM and 100μM) for 48h. Cell proliferation was measured by CCK-8 assay. *P < 0,5 versus Control, ***P < 0,001 versus Control, n=6

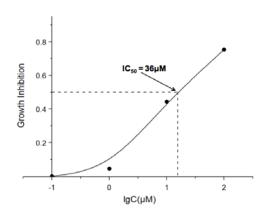


Fig. 3. IC₅₀ of berberine on CAL-27 cells viability inhibition.

We next determined the EC_{50} , efficient concentration, for berberine in invasion inhibition of CAL-27 cells. Figure 5 demonstrates that EC_{50} of berberine, required to achieve the half of the maximal invasion inhibition level, hardly exceeded $1\mu M$.

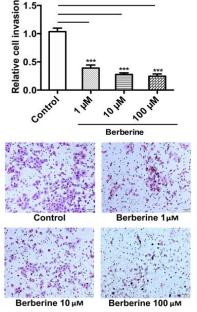


Fig. 4. Berberine-induced suppression of oral cancer cell invasion. Phase contrast images of invaded CAL-27 cells pretreated with berberine for 48h at 200X magnification. The number of invaded cells was analyzed by the software Image-J. **** P<0,001 versus Control, n=3.

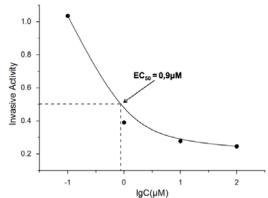


Fig. 5. EC₅₀ of berberine on CAL-27 cells invasion inhibition.

Discussion

The present study aimed to explore the anticancer effects of berberine in SCCOT. At first, the anti-proliferative potential of the natural isoquinoline alkaloid in SCCOT cell line was examined. We have demonstrated that CAL-27 cells were susceptible to the berberine's treatment resulting in suppression of cancer cell viability with IC_{50} value $36\mu M$. These in vitro findings indicate that the isoquinoline alkaloid could produce anti-SCCOT effects by mitigating the cancer proliferation.

Numerous reports showed that the ability of SCCOT to invade in surrounding tissues is an essential indicator that determines the prognosis of malignant process [14]. In clinical aspect for improvement of patients' survival it is highly important to eliminate bone resorption caused by invasion of SCCOT. Therefore, we have focused our research on anti-invasive characteristics of berberine. We have figured out that invasive ca-

pacities of CAL-27 cell were repressed in berberine-treatment groups. Although the results of Transwell invasion assay were limited due to obtained strong anti-invasive effects, we could identify that less than $1\mu M$ of berberine is enough to obtain the half of the maximal drug's effect.

Growing evidence suggests the involvement of various microRNAs in the pathogenesis of cancer development. MicroRNAs are short noncording RNA molecules that could interfere mRNA translation [15]. Moreover, it was demonstrated that berberine's antitumor effects could be explained by its interaction with cancer-related micro-RNAs. In one study berberine was shown to upregulate miR-22-3p to suppress hepatocellular carcinoma proliferation [16]. Another research disclosed microRNA-21 as a mediator of berberine-induced apoptotic functions in myeloma cells [17]. Therefore, we hypothesize that berberine-induced anticancer effects in SCCOT could be ascribed to regulation of cancer-related micro-RNAs. For better understanding the underlying mechanisms of berberine's antitumor effect in SCCOT, further investigations should be carried out.

Conclusions

This study shows an inhibitory effect of berberine on proliferation and invasion of SCCOT cells, suggesting that the use of the natural isoquinoline can be a potential therapy for this malignancy. However, it is essential to confirm the appropriate dosage of berberine treatment for conducting further in vivo and clinical trials.

Authors:

Gulnara Tuguzbaeva - PhD candidate of stomatology department, The First Affiliated Hospital of Stomatology, Harbin Medical University. Address: Harbin, Heilongjiang Province, 150081, P. R. China. PhD student of pathophysiology department, assistant of orthopedic dentistry and maxillofacial surgery department, Bashkir State Medical University. Address: 450008, Ufa, Lenina str., 3. E-mail: gulnaritta@gmail.com.

Yu Er – MD student of College of Pharmacy, Harbin Medical University. Address: Harbin, Heilongjiang Province, 150081, P. R. China. E-mail: 948579553@qq.com.

Valentin Pavlov – Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, President of Bashkir State Medical University. Address: 450008, Ufa, Lenina str., 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

Yumei Niu – PhD, Professor, Dean of School of Dentistry, The First Affiliated Hospital of Stomatology, Harbin Medical University. Address: Harbin, Heilongjiang Province, 150081, P. R. China. E-mail: yumeiniu@163.com.

Yunlong Bai - PhD, Professor, Deputy Dean of College of Pharmacy, Harbin Medical University. Address: Harbin, Heilongjiang Province, 150081, P. R. China. E-mail: ylbai.pro@outlook.com.

REFERENCES

- $1. \quad Parkin \ D.M., \ Bray \ F., \ Ferlay \ J., \ Pisani \ P. \ Global \ cancer \ statistics, \ 2002 \ // \ CA \ Cancer \ journal \ for \ clinicians. \ 2005. \ Vol. \ 55. \ P. \ 74-108.$
- 2. Argiris A., Karamouzis M.V., Raben D., Ferris R.L. Head and neck cancer // Labcet. 2008. Vol. 371. P. 1695-1709.
- 3. Brennan, J., Boyle, J., Koch, W., Goodman, S., Hruban, R., Eby, Y., Couch, M., Forastiere, A., and Sidransky, D. (1995). Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in head and neck squamous carcinoma // New England Journal of Medicine. 1995. Vol. 332. P. 712–717.
- 4. Mao L., Hong W.K., Papadimitrakopoulou V.A. Focus on head and neck cancer // Cancer Cell. 2004. Vol. 5. P. 311-316.
- Pereira M, Oliveira D, Landman G and Kowalski L. Histologic subtypes of oral squamous cell carcinoma: prognostic relevance // J Can Dent Assoc. 2007. Vol. 73. P. 339-344.
- Ni W.J., Ding H.H. and Tang L.Q. Berberine as a promising anti-diabetic nephropathy drug: An analysis of its effects and mechanisms // Eur J Pharmacol. 2015. Vol. 760. P. 103-112.
- 7. Tang J., Feng Y., Tsao S., Wang N., Curtain R. and Wang Y. Berberine and Coptidis rhizoma as novel antineoplastic agents: a review of traditional use and biomedical investigations // J Ethnopharmacol. 2009. Vol.126. P. 5-17.
- Lau C.W., Yao X.Q. and Chen Z.Y., Ko W.H. and Huang Y. Cardiovascular actions of berberine // Cardiovasc Drug Rev. 2001. Vol. 19. P. 234-244.
- Ortiz L.M., Lombardi P., Tillhon M. and Scovassi A.I. Berberine, an epiphany against cancer // Molecules. 2014. Vol. 19. P. 12349-12367.

- 10. Lin C.C., Kao S.T., Chen G.W., Ho H.C. and Chung J-G. Apoptosis of human leukemia HL-60 cells and murine leukemia WEHI-3 cells induced by berberine through the activation of caspase-3 // Anticancer Res. 2006. Vol. 26(1A). P. 227-242.
- 11. Jabbarzadeh Kaboli P., Rahmat A., Ismail P., Ling K.H. Targets and mechanisms of berberine, a natural drug with potential to treat cancer with special focus on breast cancer // Eur. J. Pharmacol. 2014. Vol. 740. P. 584–595.
- 12. Qi H.W., Xin L.Y., Xu X., Ji X.X., Fan L.H. Epithelial-to-mesenchymal transition markers to predict response of Berberine in suppressing lung cancer invasion and metastasis // J Transl Med. 2014. Vol. 12. P. 22
- 13. Chu Q., Jiang Y., Zhang W., Xu C., Du W., Tuguzbaeva G., Qin Y., Li A., Zhang L., Sun G., Cai Y., Feng Q., Li G., Li Y., Du Z., Bai Y., Yanf B. Pyroptosis is involved in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma // Oncotarget. 2016. Vol.7(51). P.84658-84665.
- 14. Haddad R.I., Shin D.M. Recent advances in head and neck cancer // New England Journal of Medicine. 2008. Vol. 359. P. 1143-1154.
- 15. Pasquinelli A.E. MicroRNAs and their targets: recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship // Nature Review Genetics. 2012. Vol.13. P. 271-282.
- 16. Chen J., Wu F.X., Luo H.L., Liu J.J., Luo T., Bai T., Li L.Q., Fan X.H. Berberine upregulates miR-22-3p to suppress hepatocellular carcinoma cell proliferation by targeting Sp1 // Am J Transl Res. 2016. Vol. 8(11). P. 4932-4941.
- 17. Hu H.Y., Li K.P., Wang X.J., Liu Y., Lu Z.G., Dong R.H., Guo H.B., Zhang M.X. Set9, NK-kB, and microRNA-21 mediate berberine-induced apoptosis of human multiple myeloma cells // Acta Pharmacol Sin. 2013. Vol. 34(1). P. 157-166.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616-006:615.837 © Коллектив авторов, 2017

Ш.Х. Ганцев¹, О.Н. Липатов¹, К.Ш. Ганцев², Д.С. Турсуметов¹, Ш.Р. Кзыргалин¹, И.М. Мазитов³, Р.Н. Мустафин⁴ **АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИССЕКЦИОННОГО ДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАЗВУКА**

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

 2 ГБУЗ МЗ РБ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Уфа 3 Клиника «Будь здоров», г. Уфа 4 ГБУЗ РБ «Поликлиника № 2», г. Уфа

Проведен анализ деструкционного действия ультразвука на ткань различных органов в зависимости от времени экспозиции. В ходе проведенного исследования были получены количественные показатели скорости разрушения различных типов тканей под воздействием ультразвука. Для исследования использовались образцы тканей человека (посмертный трупный материал): жировые ткани ягодичной, подмышечной, забрюшинной областей, передней брюшной стенки, брыжейки толстой кишки, большого сальника и особей лабораторных животных (трупный материал пяти взрослых лабораторных крыс). В результате проведенного исследования определено время деструкции 1 г ткани каждого типа. Были выявлены различия в скорости деструкции жировой ткани различных областей организма, что свидетельствует о различиях в качественном составе компонентов данной ткани, а также о ее микроархитектоники. В ходе гистологических исследований проанализирован характер диссекционного воздействия ультразвука на различные ткани. Установлено, что паренхиматозные органы легче разрушаются, но при этом остаются сохранными сосуды этих органов.

Ключевые слова: аблация, диссекция, ультразвук.

Sh.Kh. Gantsev, O.N. Lipatov, K.Sh. Gantsev,
D.S. Tursumetov, Sh. R. Kzyrgalin, I.M. Mazitov, R.N. Mustafin
ANALYSIS OF THE INVESTIGATION OF ULTRASOUND DISSECTION ACTION

An analysis of the destructive effect of ultrasound on the fat tissue of various organs, depending on the exposure time has been made. In the course of the study, quantitative data were obtained showing the rates of destruction of various types of tissues under the influence of ultrasound. Samples of the human tissues (post mortem cadaver) were used for the study: adipose tissues of natal, retroperitoneal, anterior abdominal wall, mesentery of the colon, large omentum and specimens of laboratory animals (cadaver from five adult laboratory rats). As a result of the study, the time of destruction of 1 g of each tissue type was determined. Differences in the rate of destruction of one tissue type (adipose tissue) from different areas of the body were revealed, which indicates differences in the qualitative composition of the components of this tissue, as well as its microarchitectonics. The character of the effect of dissection ultrasound on various tissues histologically under the microscopy of the material was analyzed. It was established, that parenchymal organs are destroyed more easily, but vessls of these organs are preserved.

Key words: ablation, dissection, ultrasound.

Ультразвуковой метод – это способ получения медицинского изображения на основе регистрации и компьютерного анализа отраженных от биологических структур ультразвуковых волн, который широко применяется в медицине в основном для диагностики. Современные аппараты для ультразвукового исследования (УЗИ) представляют собой универсальные цифровые системы высокого разрешения с возможностью сканирования во всех режимах. Ультразвук диагностических мощностей практически безвреден [8,9,12]. В системах медицинской ультразвуковой диагностики обычно используют частоты от 2 до 10 МГц и мощностью 40 Вт [7,15]. Однако помимо безвредных диагностических исследований ультразвук можно использовать и с целью воздействия на ткани при хирургических вмешательствах, так как ультразвук частотой 22,5 кГц и мощностью 90 Вт не повреждает прилежащие сосуды, мышцы, другие ткани и сохраняет мельчайшие и вновь образованные лимфатические сосуды, что позволяет бережно осуществлять диссекцию тканей [10,18]. Для проведения диссекции используют ультразвуковую волну частотой от 10 до 100 кГц, амплитудой 5-50 мкм и мощностью от 40 Вт до 100 Вт [5,13,18].

Впервые разрушительное действие УЗ высокой интенсивности за счет кавитационного эффекта объяснили Р. Вуд и Л. Лумис (1927). УЗ-кавитацию прежде всего нужно рассматривать как сильное ударное воздействие на отдельные участки объекта, на которые различные биологические ткани реагируют со свойственной им специфичностью. В момент захлопывания полости пузырька возникает значительная механическая сила давления [7,16].

УЗ-энергия оказывает влияние на все органы и ткани. При этом степень вызываемых

изменений зависит от длительности экспозиции, интенсивности и частоты колебаний – с их возрастанием увеличивается повреждающий эффект [2,4].

Механизм воздействия ультразвука на ткани основан на том, что высокочастотная вибрация приводит к механическому разрушению межклеточных связей и в результате денатурации белков происходит коагуляция. Образующаяся пленка коагуляции настолько прочна, что с помощью современных ультразвуковых скальпелей возможно пересекать даже крупные (до 7–8 мм) сосуды без предварительного их лигирования [3,6,17].

В настоящее время проводятся совершенствование технологий лимфодиссекции с помощью УЗ и их клиническая апробация в хирургии. В онкологии данная технология лимфодиссекции позволяет повысить уровень диагностики рака по критерию «п», анатомично, бескровно, высокоэффективно мобилизовывать лимфатические узлы и коллекторы, определять сторожевые узлы, верифицировать патологические процессы на уровне как лимфатического узла, так и капилляров [1,11,14].

Цель исследования — проанализровать время полной деструкции и характер изменения тканей под действием диссекционного ультразвука.

Материал и методы

В проведенных нами сериях экспериментов использовался некропсийный материал лабораторных крыс (n=5) и аутопсийный трупный материал (табл. 1).

Таблица 1

Объекты исследования				
Ткани эксперименталь-	Мышечная ткань (двуглавая мыш-			
ных животных	ца бедра)			
(некропсийный	Костная ткань (бедренная кость)			
материал)	Паренхима почки			
	-«- печени			
	-«- селезенки			
	-«- легкого			
Ткани человека (ауто-	Жировая ткань ягодичной области			
псийный материал)	-«- подмышечной области			
	-«- передней брюшной стенки			
	-«- забрюшинной области			
	-«- брыжейки толстой кишки			
	-«- большого сальника			

Для анализа диссекционного воздействия ультразвука использовалася ультразвуковой диссектор LySonix 3000® с PulseSelectTM (Byron Medical Inc., США).

Все перечисленные ткани предварительно взвешивались на аналитических весах и подвергались воздействию ультразвука. Всего по каждому типу тканей было проведено 5 серий эксперимента. Частота ультразвука составила 22,5 кГц, мощность — 100 Вт, диапазон времени определялся по времени полной деструкции

тканей. На цифровом секундомере засекалось время деструкции тех или иных тканей.

Все объекты исследования фиксировали в 10% формалине в течение 24 часов, обезвоживание их осуществляли проводкой по спиртам возрастающей крепости. Заливку материала осуществляли парафином. С парафиновых блоков делали гистологические срезы толщиной 5-7 мкм, после депарафинирования их окрашивали гематоксилином и эозином. Срезы обезвоживали в спиртах возрастающей крепости, просветляли в ксилоле, заключали в бальзам и просушивали в термостате. Гистологические исследования проводились с помощью светового микроскопа МБИ-3 с бинокулярной насадкой АУ-26. Морфометрическое исследование осуществляли с применением окуляра-микрометра, морфометрической сетки Автандилова. Полученные количественные показатели были обработаны методами вариационной статистики с определением критерия достоверности р. Различие считалось достоверным при р <0,05.

Результаты и обсуждение

Степень разрушения тканей при воздействии ультразвука зависела от типа ткани и длительности экспозиции. Наибольшая степень разрушения наблюдалась в паренхиматозных органах – в почках, печени, селезенке (рис. 1,2,3,4), минимальные повреждения определялись в легких (рис. 5), что связано с особенностями их строения, которые обуславливают гашение кавитационного удара.



Рис. 1. Разрушение паренхимы печени под действием ультразвука

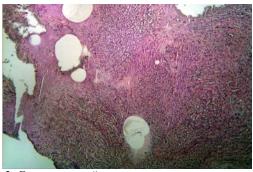


Рис. 2. Гистологический срез верхнего полюса почки после воздействия УЗ мощностью 100 Вт. Наблюдается зона кавитационного повреждения в виде кавитационных пузырьков и колликвационных некрозов по периферии. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ×40

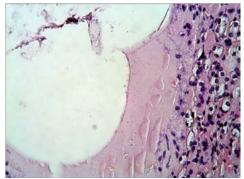


Рис. 3. Гистологический срез нижнего полюса почки после воздействия УЗ мощностью 100 Вт. Наблюдается зона колликвационного некроза вокруг пузырей сформированных в ткани почки от воздействия УЗ. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ×400

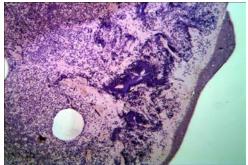


Рис. 4. Внутренняя поверхность верхней части селезенки после воздействия УЗ мощностью 100 Вт. Наблюдается обширная зона некроза в зоне ударного повреждения с наличием единичных кавитационных пузырьков. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ×100

Степень разрушения мышечной ткани была существенно меньше, чем ткани паренхиматозных органов. При воздействии на костную ткань наблюдалось разрушение надкостницы, сама костная ткань деструкции не подвергалась.



Рис. 5. Разрушение паренхимы легкого под действием ультразвука

Жировая ткань разных топографоанатомических областей имела свои особенности реакции на воздействие ультразвука, которые связаны с количеством соединительнотканных прослоек и величиной жировых клеток (рис. 6). Наименьшее количество междольковых перегородок было характерно для жировой клетчатки, наибольшее — ягодичной области, передней брюшной стенки и паховой области.

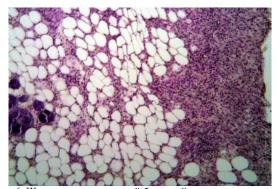


Рис. 6. Жировая ткань передней брюшной стенки после воздействия УЗ мощностью 100 Вт. Очаговые зоны некроза в зоне ультразвукового повреждения в виде трех темно-фиолетовых участков в левой половине снимка. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ×100

Таблица 2

Время деструкции различных типов тканей под воздействием УЗ. с (p<0.05)

Принадлежность ткани	Исследуемые ткани	Количество исследо- ванных образцов	Время деструкции 1 г ткани
	Жировая ткань ягодичной области	1	$42,36 \pm 0,74$
	Жировая ткань подмышечной области	1	52,5±0,75
Ткани человека	Жировая ткань передней брюшной стенки	1	64,8±0,75
(аутопсийный материал)	Жировая ткань забрюшинной области	1	84,94±0,48
	Жировая ткань брыжейки толстой кишки	1	65,4±0,85
	Жировая ткань большого сальника	1	90,2±1,13
	Мышечная ткань	5	77,40±7,40
	Костная ткань	5	-
Ткани животных	Паренхима почки	5	72,00±1,50
(некропсийный материал) Паренхима печени		5	156,20±5,60
	Паренхима селезенки	5	41,34±1,80
	Паренхима легкого	5	43,18±1,30

Результаты определения времени деструкции под воздействием УЗ различных типов тканей, полученные в ходе экспериментального исследования представлены в табл. 2.

При воздействии ультразвука на жировую ткань различных областей организма наиболее быстро подверглись деструкции жи-

ровая ткань большого сальника, время ее деструкции составило 11 с, а наиболее медленному разрушающему действию ультразвука подверглась жировая ткань ягодичной области, скорость ее деструкции составила 25 с.

Сравнительный анализ скорости деструкции тканей свидетельствует о том, что паренхиматозные органы легче разрушаются, но при этом остаются сохранными сосуды этих органов, что можно использовать для гемостаза при выполнении хирургических вмешательств. Наиболее длительно по скорости разрушалась паренхима печени — 156 c, а наименее — паренхима селезенки — 41 c.

Выводы. Установлены различия в скорости деструкции тканей различных органов, а также жировой ткани из различных областей организма, что свидетельствует о различиях в качественном составе компонентов жировой ткани, а также ее микроархитектоники.

Сведения об авторах статьи:

Ганцев Шамиль Ханафиевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Email: prfg@mail.ru.

Липатов Олег Николаевич — д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)248-55-18. Email: lipatovoleg@bk.ru.

Ганцев Камиль Шамилевич — д.м.н., профессор, врач онкоуролог ГБУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября д. 73/1. Тел./факс: 8(347)248-40-57. Email: kamilgantseff@gmail.ru.

Турсуметов Давлат Сайтмуратович – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)248-40-58. Email: ufa.davlat@gmail.com.

Кзыргалин Шамиль Римович — к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(342) 248-40-58. Email: ufa_shamil@rambler.ru.

Мазитов Ильдус Маратович – врач-онколог клиники «Будь здоров». Адрес: 450005, г. Уфа, проспект Октября, 6/1. Тел./факс: 8(347)248-37-28. Email: mazitov.ildus82@mail.ru

Мустафин Рустам Наилевич — к.б.н., врач-травматолог-ортопед ГБУЗ «Поликлиника № 2». Адрес: 450055, г. Уфа, ул. Российская, 68. Тел./факс: 8(347)248-44-77. Email: ruji79@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

- 1. 18F-FDG-PET imaging in radiotherapy tumor volume delineation in treatment of head and neck cancer / G. Delouya [et al.] // Radiother. Oncol. 2011. Vol. 101, № 3. P. 362-368.
- Bartoletti, C.A. A proposito dell'utilizzo degli ultrasuoni a 3 MHz nell'ambito dei trattamenti dell'adiposita localizzata / C.A. Bartoletti, M. Ceccarelli // Med. Est. Ann. – 1990. – № 1. – P. 12-18.
- 3. Brazauskiene, E. Prognostication of acute intraoperative bleeding in children with burn wounds undergoing tangential necrectomy and autodermatoplasty / E. Brazauskiene, J. Klebanovas // Medicina (Kaunas). − 2002. − Vol. 38, № 8. − P. 821-824.
- Diagnostic value of metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT added to SUVmax for characterization of thyroid 18F-FDG incidentaloma / B.H. Kim [et al.] // Nucl. Med. Commun. 2013. Vol. 34, № 2. P. 868-876.
- 5. Djurickovic, S. Tourniquet and subcutaneous epinephrine reduce blood loss during burn excision and immediate autografting / S. Djurickovic, C.F. Snelling, J.C. Boyle // J. Burn. Care. Rehabil. − 2001. − Vol. 22, № 1. − P. 1-5.
- 6. Experimental study of mo- nopolar electrical and ultrasonic dissection / R. Antonutti [et al.] // Ann Chir. 2001. Vol. 126, № 4. P.
- 7. Frozen biopsy of central compartment in papillary thyroid cancer: Quantitative nodal analysis / Y.S. Lim [et al.] // Head Neck. 2013. Vol. 35, № 9. P. 1319-1322.
- 8. Hartl, D.M. The updated American Thyroid Association Guidelines for management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: A surgical perspective / D.M. Hartl, J.P. Travagli // Thyroid. −2009. − Vol. 19, № 11. − P. 1149-1151.
- 9. Hwang, H.S. Efficacy of pre-operative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer / H.S. Hwang, L.A. Orloff // Laryngoscope. 2011. Vol. 121, № 3. P. 487-491.
- 10. Is BRAFV600E mutation a marker for central nodal metastasis in small papillary thyroid carcinoma / B.H. Lang [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. 2014. Vol. 22, № 1. P. 285-295.
- 11. Is routine central neck dissection necessary for the treatment of papillary thyroid microcarcinoma / S.J. Choi [et al.] // Clin. Exp. Otorhinolaryngol. 2008. Vol. 1, № 1. P. 41-45.
- 12. Kobayashi, K. Studies on the Mechanism of ultrasonic therapy / K. Kobayashi // Nihon Univ. J. Med. 2011. P. 161-174.
- 13. Melanoma lymphoscintigraphy and lymphatic mapping / C.G. Berman [et al.] // Semin. Nucl. Med. 2000. Vol. 30, № 1. P. 49-55.
- 14. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D.S. Cooper [et al.] // Thyroid. − 2009. − Vol. 19, № 11. − P. 1167-1214.
- 15. Roles of ultrasonography and computed tomography in the surgical management of cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma / D.W. Lee [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. 2013. Vol. 40. P. 191-196.
- 16. Stage is not a reliable indicator of tumor volume in non-small cell lung cancera preliminary analysis of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 9–05 database / D.L. Ball [et al.] // J. Thorac. Oncol. 2006. Vol. 1, № 7. P. 667-672.
- 17. Subclinical central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma evaluated as cT1aN0 by preoperative imaging study / S.T. Kim [et al.] // J. Korean Thyroid Assoc. 2013. P. 121-125.
- Three-dimensional ultrasonography for volume measurement of thyroid nodules in children / A. Lyshchik [et al.]// J. Ultrasound Med. 2004. – Vol. 23, № 2. – P. 247-254.

В.Н. Павлов, А.А. Измайлов, Р.А. Казихинуров, А.Р. Фарганов, Р.И. Сафиуллин КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УРЕТРОПЛАСТИКИ ПАЦИЕНТУ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ СТВОЛОВОЙ ГИПОСПАДИИ

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

Несмотря на большое число научных исследований, посвященных лечению гипоспадии, проблема коррекции этого порока остается весьма актуальной. Существует много нерешенных вопросов, прежде всего связанных с выбором метода и материала для пластики уретры. В зависимости от формы порока предложено более трехсот различных методик, однако сохраняется высокий процент осложнений и неудач. Большинство осложнений в отдаленном послеоперационном периоде связано с образованием наружных свищей уретры, реже стриктуры уретры, вследствие формирования свищей. Стремление уменьшить число послеоперационных осложнений и сегодня заставляет специалистов продолжать поиск более совершенных методов коррекции порока и послеоперационного ведения больных.

В статье представлено описание клинического случая заместительной уретропластики в ходе проведения двухэтапной операции – формирование новой уретральной площадки из буккальной слизистой (методика Bracka) и тубуляризация уретральной площадки.

Ключевые слова: стриктура уретры, уретропластика, гипоспадия, буккальный графт, осложнения.

V.N. Pavlov, A.A. Izmailov, R.A. Kazikhinurov, A.R. Farganov, R.I. Safiullin CASE REPORT OF URETHROPLASTY TO THE PATIENT AFTER SURGICAL TREATMENT OF HYPOSPADIAS

Despite of the large cases of scientific studies devoted to the treatment of hypospadias, the problem of correcting this defect is still actual. There are many problematic issues, connected with the choice of method and material for urethroplasty. Depending on the form of the defect more than three hundred different operations have been proposed, however, there is a significant number of complications and failures. Most complications of the long-term period are connected with the development of external fistula of the urethra, less commonly urethral stricture as a result of fistula formation. Intention to reduce the number of post-operational complications still makes the specialists to seek for more advanced methods for this defect correction and post-operational management.

The article presents a description of a clinical case of substitution urethroplasty during two-stage surgery – forming a new urethral bed from a buccal mucosa (Brack method) and tubularization of urethral bed.

Key words: urethra stricture, urethraplasty, hypospadia, buccal graft, complications.

Несмотря на большое число научных исследований, посвященных лечению гипоспадии, проблема коррекции этого порока остается весьма актуальной. Существует много нерешенных вопросов, прежде всего связанных с выбором метода и материала для пластики уретры. В зависимости от формы порока предложено более трехсот различных методик, однако сохраняется высокий процент осложнений и неудач [1].

Большинство осложнений в отдаленном послеоперационном периоде связано с образованием наружных свищей уретры, реже стриктуры уретры, вследствие формирования свищей. Нередко детские урологи останавливают выбор на кожной пластике уретры. Наличие волос в просвете уретры часто приводит к развитию хронического воспаления, формированию камней уретры. Технически возможно их удаление с помощью лазера (эндоуретрально), но чаще требуется оперативное лечение, связанное с удалением камня и коррекции рецидива стриктуры [2].

Клинический случай. Больной А., 24 года, обратился в Клинику БГМУ с жалобами на слабую струю мочи, имеющийся уретральный свищ в области венечной борозды, а также подтекание мочи (дриблинг) после завершения акта мочеиспускания. Из анамнеза известно,

что в детстве пациент перенес ряд операций по поводу стволовой гипоспадии. Медицинской документации о выполненных операциях не предоставил. В течение 15 лет после операции пациент отмечал удовлетворительное мочеиспускание. Ухудшение качества мочеиспускания отмечает на протяжении последних 5 лет с появлением уретрального свища в области венечной бороздки. Эректильных нарушений и деформации полового члена не отмечает.

На момент осмотра: половой член небольших размеров, головка и кожа полового члена имеет рубцовые изменения, по вентральной поверхности в области венечной борозды отмечается точечное отверстие, через которое при надавливании на уретру выделяется моча. При пальпации на уровне пеноскротального угла, в проекции уретры, отмечается плотное образование размером 10×15 мм. По данным урофлоуметрии максимальная скорость потока мочи составила 5,9 мл/с, средняя — 3,4 мл/с при выделенном объеме 184 мл. По данным УЗИ чашечнолоханочная система не расширена, пассаж мочи из верхних мочевых путей не нарушен.

При проведении обзорной, восходящей и микционной урографий определяются стриктура головчатого отдела уретры и пенильного отдела с образованием дивертикула

уретры, а также конкремент в полости данного дивертикула. Задний отдел уретры проходим на всем протяжении (рис.1).



Рис. 1. Больной А., 24 года. Урограмма

После проведения консилиума с участием д.м.н., проф., чл.-корр. РАН В.Н. Павловым, проф. А.А. Измайловым, доц. Р.А. Казихинуровым решено выполнить заместительную уретропластику. Возможность сохранения уретральной площадки определялась интраоперационно.

В ходе операции выполнено иссечение рубцовых тканей полового члена, уретра рассечена продольно от головки полового члена до пеноскротального угла (до участка с визуально и калибровочно нормальной уретрой). Уретра выполнена кожным лоскутом. Имеет различную ширину, деформацию и сужение просвета в виде «песочных часов». Наблюдаются множество волос и образовавшиеся на них камни (рис. 2).



Рис. 2. Внешний вид уретры после рассечения

Решено выполнить двухэтапную операцию. На первом этапе проведено иссечение «кожной» уретры с формированием новой уретральной площадки из буккальной слизистой (методика Bracka). Для формирования уретральной площадки использовалась слизистая с обеих щек (рис. 3). Уретростома сформирована в пеноскротальном углу (рис. 4).

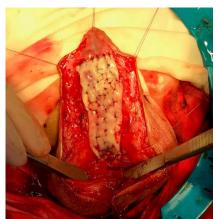


Рис. 3. Формирование новой уретральной площадки из буккальной слизистой (методика Bracka)



Рис. 4. Формирование уретростомы

Проведение второго этапа уретропластики – тубуляризация уретральной площадки – рекомендовано пациенту через 7-9 месяцев.

Таким образом, лечение стриктур уретры относится к одному из самых трудоемких и до конца не изученных разделов реконструктивной урологии. Это привело к пересмотру некоторых принципов оперативного лечения стриктур уретры, отказу от метода, считавшегося «золотым стандартом лечения» и появлению новых методов уретропластики, ориентированных на максимальное сохранение кровоснабжения и минимизации травмы спонгиозного тела [3]. По данным разных авторов при сравнительном анализе ближайших и отдаленных результатов в сро-

ки наблюдении 80–140 месяцев после реконструкции уретры пенильной кожей и буккальной слизистой было отмечено выздоровление в 66–71% и 85–87% случаев соответственно. По нашему мнению, при прочих

равных условиях, выбор пластического материала у пациентов с гипоспадией, которым требуется заместительная уретропластика, должен склоняться в пользу буккальной слизистой.

Сведения об авторах статьи:

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

Измайлов Адель Альбертович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зав. отделением урологии Клиники БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Izmailov75@mail.ru.

Казихинуров Рустэм Альфритович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Royuro@mail.ru.

Фарганов Амир Рафисович — аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: amirfarganov@mail.ru.

Сафиуллин Руслан Ильясович — д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: russafiullin@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Лопаткин, Н.А. Детская урология: руководство для врачей / Н.А. Лопаткин, А.Г. Пугачев М.: Медицина, 1986. 356 с.
- Химан, Ф. Оперативная урология: атлас (2-е изд.). М.: ГЭОТАР- МЕД, 2001. 1192 с.
- 3. Котов, С.В. Новые методы уретропластики при стриктурах уретры у мужчин // Анналы хирургии. 2015. № 4. С. 9-11.
- 4. Стриктура уретры: современное состояние проблемы (обзор литературы) / Л.М. Синельников [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. 2016. № 2. С. 80-87.
- 5. Коган, М.И. Стриктуры уретры у мужчин. Реконструктивно-восстановительная хирургия/ М.И. Коган: иллюстрированное руководство. М.: Практ. медицина, 2010. 139 с.
- Результаты применения слизистой оболочки щеки при аугментационных пластиках уретры / О.Б. Лоран [и др.] // Лечебное дело. – 2012. – № 2. – С. 93-98.

УДК 616.36-002.12:611.611 © Коллектив авторов, 2017

К.М. Манахов¹, М.В. Дударев¹, Д.С. Сарксян¹, Д.А. Валишин² СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА А, ОСЛОЖНЕННОГО ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск ²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Гепатит А является острым вирусным заболеванием с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, которое характеризуется циклическим доброкачественным течением и преимущественным поражением печени. Хорошо известно, что гепатит А в большинстве случаев характеризуется доброкачественным течением без осложнений и благоприятным прогнозом. По данным литературы поражение почек при данном заболевании развивается достаточно редко; морфологической основой этих нарушений может быть острый тубулярный некроз, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, интерстициальный нефрит.

В статье представлен случай тяжелого течения вирусного гепатита A с развитием острого повреждения почек 3-й стадии по классификации AKIN или класса F (RIFLE), печеночной энцефалопатии и острого респираторного дистресссиндрома. На фоне активной консервативной терапии (без проведения гемодиализа) зафиксирована положительная клиническая динамика.

Ключевые слова: гепатит А, острое повреждение почек, острая печеночно-клеточная недостаточность.

K.M. Manakhov, M.V. Dudarev, D.S. Sarksyan, D.A. Valishin A CASE OF SEVERE HEPATITIS A COMPLICATED BY ACUTE KIDNEY INJURY

Hepatitis A is an acute viral disease with fecal-oral mechanism of agent transmission, which is characterized by cyclic benign course and primary liver involvement. It is well known that in majority of cases hepatitis A is characterized by benign course without complications and by favorable prognosis. According to literature data kidney injury during this disease is developed very rarely; the morphologic base of these disorders may be acute tubular necrosis, mesangial-proliferative glomerulonephritis, and interstitial nephritis.

The article presents the case of severe viral hepatitis A with the development of AKIN stage 3 / RIFLE class F acute kidney injury, hepatic encephalopathy and acute respiratory distress syndrome. After active conservative treatment without hemodialysis the clinical improvement was registered.

Key words: hepatitis A, acute kidney injury, acute hepatocellular failure.

Гепатит А является острым вирусным заболеванием с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, которое характери-

зуется циклическим доброкачественным течением и преимущественным поражением печени. Возбудитель заболевания – PHK-

содержащий вирус HAV (Hepatitis A virus) относится к роду Hepatovirus в составе семейства Picornaviridae. Заболевание представляет собой классический антропоноз. Клиническая картина гепатита А складывается из лихорадки, симптомов интоксикации, диспепсического синдрома, наблюдается желтуха, уплотнение и увеличение печени. В крови отмечаются гиперферментемия с преимущественным повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), гипербилирубинемия (в основном за счёт прямой фракции), повышение показателей тимоловой пробы. В моче выявляются жёлчные пигменты [1]. Поражение почек не характерно для гепатита А, однако по данным отдельных наблюдений при данном заболевании почки могут вовлекаться в патологический процесс [2-9]. Tarek Turk описывает клинический случай гепатита А, осложненного гепаторенальным синдромом I типа, который привел к смерти больного [2]. Есть мнение, что причиной почечной дисфункции при гепатите А является иммунологическое повреждение [3]. Имеются указания на возможность развития у пациентов интерстициального нефрита [4,7]. Y. J. Jung установил, что у больных гепатитом А с поражением почек регистрируются более высокие значения АЛТ, международного нормализованного отношения (МНО), билирубина. Вместе с тем автор с осторожностью относится к возможности развития гепаторенального синдрома у данных пациентов [6]. По данным биопсии почек при гепатите А авторами описываются морфологические признаки острого тубулярного некроза, мезангиопролиферативного гломерулонефрита, интерстициального нефрита [3,4,6,7,9].

Примером необычного течения вирусного гепатита A с развитием острого повреждения почек (ОПП) может служить следующий клинический случай.

Больной Т., 39 лет, работающий, житель г. Ижевска, 09.08.16, спустя 4 дня от начала болезни, переведен из городской клинической больницы № 3 в Республиканскую клиническую инфекционную больницу (РКИБ) с диагнозом острый вирусный гепатит, острая печеночно-клеточная недостаточность.

Жалобы при поступлении: выраженная общая слабость, головокружение, одышка, тошнота, боли в эпигастрии, рвота после попыток приёма воды, потемнение мочи, подъем температуры тела до 39°C.

Анамнез заболевания. Заболел 05.08.16, когда впервые отметил потемнение мочи. 07.08.16 вечером поднялась температура тела до 39°C, в связи с чем принимал жаропони-

жающие препараты. 09.08.16 состояние ухудшилось: появились выраженная слабость, головокружение, тошнота, многократная рвота после попыток приёма воды или еды; лихорадка в переделах 38°C сохранялась. Самостоятельно обратился в поликлинику по месту медицинского обслуживания.

Эпидемиологический анамнез. Супруга пациента больна типичной формой гепатита А. Больной бывает в сельской местности, пьёт сырую воду из скважины.

При объективном исследовании отмечены бледность и субиктеричность кожных покровов, положительный симптом щипка, гиперемия слизистой глотки. Склеры инъецированы, субиктеричны. Дыхание везикулярное жесткое, хрипы не выслушивались, ЧДД – 24 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС – 86 уд/мин, АД – 80/50 мм рт. ст., пульс слабого напряжения. Живот мягкий, болезненный в эпигастральной области. Печень выступала на 2 см из-под края реберной дуги, была чувствительна при пальпации. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон, отеков не было. Температура тела – 37,5° С. Состояние расценено как тяжелое.

В анализе крови (09.08.16): эритроциты – $4,29 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин (Hb) – 133 г/л, лейкоциты -10.1×10^9 /л, палочкоядерные нейтрофилы – 10%, тромбоциты -265×10^9 /л, COЭ -4 мм/ч; общий билирубин – 104 мкмоль/л, прямой билирубин – 67 мкмоль/л, АЛТ в разведении – 5659 МЕ/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) в разведении 6010 МЕ/л, протромбиновый индекс (ПТИ) – 25%, гамма-глутамилтранспептидаза $(\Gamma\Gamma T\Pi) - 76,8$ ед/л, щелочная фосфатаза (Щ Φ) – 522 ед/л, амилаза – 91 ед/л, мочевина – 12,2 ммоль/л, креатинин – 159 мкмоль/л, Среактивный белок (СРБ) – 2,9 мг/л. Анализ мочи (10.08.16): относительная плотность – 1010, белок – 399 мг/л, эритроциты (свежие) и лейкоциты - в большом количестве, эпителий плоский -0-1-2 в поле зрения, переходный -1-2-0 в поле зрения, почечный – 0-4-3 в поле зрения.

Результат ИФА крови на антитела к вирусу гепатита A (a/HAV IgM) от 09.08.16 был положительным (антитела суммарные 33,7МЕ/л). Маркеров гепатитов В и С не выявлено.

В период с 09.08.16 по 30.08.16 пациент находился в отделении реанимации и интенсивной терапии РКИБ. У больного развилась клиника острого респираторного дисстрессиндрома — с 09.08.16 г. больного беспокоят выраженная одышка, невозможность «вдохнуть полной грудью», дискомфорт в грудной клетке, выявлены бледность слизистых оболочек, циа-

ноз ногтевых лож; 11.08.16 на фоне респираторной поддержки увлажненным кислородом частота дыхательных движений (ЧДД) достигала 28-30 в минуту, сатурация кислорода в крови (SpO2) снижалась до 86-88%. Наблюдалась печеночная энцефалопатия – с 11.08.16 находился в состоянии оглушения, на обращения и манипуляции открывал глаза, просьбы не выполнял, на вопросы не отвечал, присутствовали эпизоды двигательного беспокойства, острой очаговой симптоматики не было. Кроме того, у пациента было зафиксировано нарушение функционального состояния почек: в период с 11.08.16 по 16.08.16 на фоне достаточной инфузионной терапии регистрировалось снижение суточного диуреза до 500 мл, что потребовало применения фуросемида. В период с 14.08.16 по 27.08.16 отмечались отеки кистей и стоп. В крови наблюдалось увеличение креатинина до 226 мкмоль/л (11.08.16) и мочевины до 28,5 ммоль/л (16.08.16), а также снижение Hb до 86 г/л (25.08.16). В моче зарегистрировано нарастание протеинурии до 944 мг/л (13.08.16), сохранялась выраженная эритроцитурия. По данным рентгенографии органов грудной клетки от 11.08.16 выявлены венозное полнокровие, кардиомегалия и малый гидроторакс слева.

Проводимая терапия включала применение гепатопротекторов (адеметионин, фосфолипиды, глицирризиновая кислота, урсодезоксихолевая кислота, орнитин), метаболических средств (янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, рибофлавина фосфонат натрия, N-метилглюкамин, метионин, тиоктовая кислота), плазмозамещающих средств (альбумин 100мл 10% 4 переливания), свежезамороженной плазмы (11 доз), коагулянтов (метадиона натрия бисульфит, этамзилат), противорвотного средства (метоклопрамид), спазмолитического средства (дротаверин), ингибитора протонного насоса (омепразол), ноотропных средств (пирацетам 10 мл в/в 1 раз в день, глицин 100 мг 3 раза в день), ингибиторов холинэстеразы (неостигмина метилсульфат 1 мл 0,05% раствора 1 раз в день), анксиолитических средств (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 4 мл 0,1% раствора 1 раз в день), антибиотиков (рифаксимин, пиперацилин+тазобактам, ципрофлоксацин), противогрибкового средства (флуконазол), глюкокортикостероидов (преднизолон до 510 мг в день в/в), средства для энтерального и парентерального питания, кардиотонических средств гидротартрат 0.05-0.15 (норэпинефрин мкг/кг/мин с 09.08.16 по 11.08.16, допамин 5-7 мкг/кг/мин с 14.08.16 по 24.08.16), диуретиков (фуросемид до 60мг в/в, ацетазоламид 250 мг 1 раз в день). В период с 12.08.16 по 24.08.16 проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

За время нахождения в стационаре отмечена положительная динамика: температура тела нормализовалась к 16.08.16, диурез достаточный с 18.08.16, одышка и нарушение сознания не регистрированы с 25.08.16, отеки – с 28.08.16; вместе с тем общая слабость сохранялась и на момент выписки из стационара. В крови наблюдались увеличение Нв до 101 г/л (12.09.16), тенденция к нормализации параметров, характеризующих состояние печени (АЛТ -31,4 ME/л, ACT -30 ME/л, ПТИ -80%, общий билирубин -71 мкмоль/л, прямой билирубин -37 мкмоль/л) от 19.09.16 и азотовыделительной функции почек (мочевина – 2,8 ммоль/л, креатинин -61 мкмоль/л) от 21.09.16. Результаты анализа мочи от 20.09.16 показали отсутствие белка, отмечена положительная динамика клеточного состава: лейкоциты 8500/мл, эритроциты – 1750/мл (проба Нечипоренко от 21.09.16). Уровень антимитохондриальных антител (АМА-М2) не выходил за пределы нормальных значений - 0,85 МЕ/мл (24.08.16); указанное исследование выполняется для исключения первичного билиарного цирроза печени [10]. В посеве мочи от 02.09.16 роста микрофлоры не выявлено. По данным повторной рентгенографии органов грудной клетки (22.08.16) отмечена положительная динамика: легочной рисунок стал менее обогащен, боковые синусы свободны. По результатам УЗИ почек от 14.09.16 установлено, что почки нормальной величины, паренхима утолщена с признаками диффузных изменений, имеется отек мозгового вещества. По прошествии недели (20.09.16) указанные изменения сохранялись, кроме того, отмечены признаки ишемии коры и правостороннего паранефрита.

Пациент выписан из стационара 22.09.16 в удовлетворительном состоянии.

Приведенное наблюдение иллюстрирует возможность тяжелого течения вирусного гепатита A с развитием ОПП 3-й стадии по классификации AKIN или класса F по классификации RIFLE [11]: у пациента в динамике заболевания были зафиксированы преходящее, более чем 3-кратное увеличение уровня сывороточного креатинина и снижение мочеобразования менее 0,3 мл/кг/ч.

Случаи поражения почек у больных гепатитом А встречаются достаточно редко; по данным S.Y. Kwon – в 2,7% случаев [8]. В доступной литературе при описании изменений функции почек использовался термин острая почечная недостаточность [3-6,9], хотя существует более современное понятие, обозначающее повышение концентрации креатинина в сыворотке на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 ч или 1,5-кратное увеличение в течение последних 7 дней, или диурез менее 0,5 мл / кг / ч в течение 6 часов — острое повреждение почек (ОПП) [11]. Обсуждается несколько возможных механизмов повреждения почек при гепатите А: преренальная азотемия вследствие гиповолемии, иммунопатологические механизмы, эндотоксемия, гипербилиру-

бинемия; вирус гепатита А может обладать прямым цитопатическим действием, возможно развитие гепаторенального синдрома [3,6]. Вместе с тем ряд аспектов указанной проблемы требуют уточнения. Представляется целесообразным провести оценку состояния почек у больных гепатитом А с использованием современных высокочувствительных маркеров почечного повреждения. Кроме того, остается открытым вопрос отдаленных последствий перенесенного ОПП при данном заболевании.

Сведения об авторах статьи:

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

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

Сарксян Денис Сосович – д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426000, г. Ижевск, ул. Труда, 17. E-mail: bizi1973@gmail.com.

Валишин Дамир Асхатович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)250-18-83. E-mail: damirval@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Ющук, Н.Д. Инфекционные болезни: национальное руководство / Н.Д. Ющук, Ю.Я Венгеров. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1056 с.
- 2. Progressive liver failure post acute hepatitis A, over a three-month period, resulting in hepatorenal syndrome and death / T. Turk [et al.] // Gastroenterol Rep (Oxf). − 2017. − Vol. 5, №2. − P. 161-164.
- 3. Acute renal failure complicating nonfulminant hepatitis A / U. G. Mccann, 2nd II [et al.] // West J Med. 1996. Vol. 165, №5. P. 308-310.
- 4. Acute renal failure complicating nonfulminant hepatitis A in Childhood / R. Marino [et al.] // Nephron. 1996. Vol. 74, №2. P. 490.
- 5. Hepatitis A complicated with acute renal failure and high hepatocyte growth factor: A case report / S. Oe [et al.] // World J Gastroenterol. 2015. Vol. 21, №32. P. 9671-9674.
- Clinical features of acute renal failure associated with hepatitis A virus infection / Y. J. Jung [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. 2010. Vol. 17, №9. P. 611-617.
- Acute renal failure associated with acute non-fulminant hepatitis A: a case report and review of literature / P.C. Fan [et al.] // Ren. Fail. 2009. – Vol. 31, №8. – P. 756-764.
- 8. Clinical Characteristics and Outcomes of Acute Hepatitis A in Korea: A Nationwide Multicenter Study / S. Y. Kwon [et al.] // J. Korean Med Sci. 2014. Vol. 29, №2. P. 248-253.
- 9. Acute renal failure associated with nonfulminant acute viral hepatitis A / Sarawgi [et al.] //Indian J. Nephrol. 2008. Vol. 18, №2. P. 77-79.
- 10. Ивашкин, В.Т. Гастроэнтерология: национальное руководство: краткое издание / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015. 480 с.
- 11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney inter. 2012. Vol. 2. 138 p.

УДК 616.352-007.253-089.85 © Коллектив авторов, 2017

Ж.И. Терюшкова 1 , В.С. Васильев 2 , А.В. Важенин 2 , Е.Л. Казачков 2 , С.А. Васильев 2 , Г.П. Димов 3 , И.Л. Батурина 3

ЛЕЧЕНИЕ ПОСТЛУЧЕВОГО КОЛОВАГИНАЛЬНОГО СВИЩА МЕТОДОМ МИКРОИНЪЕКЦИОННОЙ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

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

³НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

У 20-30% больных после лучевой терапии формируются лучевые повреждения прямой кишки, что может привести к возникновению фистул. Эффективное лечение постлучевых ректовагинальных свищей является довольно трудной задачей. Временное излечение достигается лишь у 35-65% больных, а рецидивы наблюдаются в 30-80% случаев.

В статье описан клинический случай рецидивного послеоперационного коловагинального свища зоны колоанального анастомоза. Опираясь на имеющийся у нас опыт лечения лучевых язв наружных локализаций, в качестве терапии «отчаяния» был использован липографтинг окружающих свищ тканей с применением стромально-васкулярной фракции (СВФ). Предполагаемым эффектом от проведения процедуры являлись восстановление репаративной регенерации облученных тканей ректовагинальной перегородки и закрытие свища. В результате двухкратного введения в ректовагинальную перего-

родку 30 мл очищенного липоаспирата и СВФ удалось достичь полного заживления рецидивного коловагинального свища в течение 10 месяцев, не прибегая к другим методам лечения. Значимым наблюдением является отсутствие рецидива коловагинального свища через 3 месяца после восстановления естественного акта дефекации.

Ключевые слова: поздние лучевые повреждения, постлучевой коловагинальный свищ, микроинъекционная аутотрансплантация жировой ткани, липофилинг, липографтинг, стромальные клетки жировой ткани.

Zh.I. Teryushkova, V.S. Vasilyev, A.V. Vazhenin, E.L. Kazachkov, S.A. Vasilyev, G.P. Dimov, I.L. Baturina TREATMENT OF RADIATION-INDUCED COLOVAGINAL FISTULA WITH AUTOLOGOUS FAT GRAFTING

In 20-30% of patients who undergo radiotherapy of the pelvic organs late radiation injury of rectum develops that can lead to a fistula formation. Effective treatment of radiation-induced rectovaginal fistula is a challenging problem. Temporary recovery can be achieved only in 35-65% of such patients and the relapse rate is about 80%.

The paper presents a clinical case of recurrent postoperational colovaginal fistula of colo-anal anastomosis region. Based on our experience in treatment of external localization chronic radiation wounds, fat grafting and adipose-derived stromal-vascular fraction was offered as a salvage treatment of radiation-induced rectovaginal fistula. The assumed effect of the procedure is restoration of reparative regeneration of damaged tissues with subsequent fistula healing. As a result of two injections of 30 ml of refined lipoaspirate and stromal-vascular fraction into rectovaginal septum, complete healing of recurrent colovaginal fistula was accomplished in 10 months after treatment. Other methods were not used. Important observation was the absence of rectovaginal fistula relapse over 3-month period after restoration of natural defecation.

Key words: late adverse effects of radiotherapy, postirradiation rectovaginal fistula, autologous fat grafting, adipose-derived stromal cells, lipofilling, lipografting, stromal cells of adipose tissue.

Лучевое поражение кишечника развивается у больных онкологического профиля, получающих лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований органов брюшной полости, включая опухоли малого таза, мочеполовой системы, лимфатических узлов, ретроперитонеальных новообразований. Радиационные поражения кишечника встречаются у 3-17% онкологических больных, получающих подобную терапию [5]. Если облучению предшествуют химиотерапия и хирургическая операция, то риск возникновения лучевого поражения кишечника возрастает в 3-5 раз [2]. Ректальные постлучевые язвы в конечном итоге могут привести к перфорации ректовагинальной перегородки с формированием калового свища [7]. К настоящему времени накоплен клинический опыт успешмикроинъекционной использования аутотрансплантации тканей (липографтинг, липофилинг) для лечения поздних лучевых повреждений мягких тканей различных локализаций, что и послужило для нас стимулом к использованию этой методики в сложной клинической ситуации у больной с постлучевым коловагинальным свищем.

Клинический случай. Пациентка М. 48 лет поступила в хирургическое отделение МБУЗ ГКБ № 8 г. Челябинска в феврале 2016 г. с жалобами на выделение слизи и каловых масс через влагалище. Диагноз при поступлении: рецидивный послеоперационный коловагинальный свищ зоны колоанального анастомоза. Двуствольная трансверзостома.

По данным анамнеза в октябре-ноябре 2012 г. получала химиолучевую терапию (ХЛТ), суммарная очаговая доза (СОД) которой составила 32,4 Гр. В январе 2013 г. проведена комбинированная брюшно-анальная ре-

зекция прямой кишки с резекцией задней стенки влагалища, формированием J-образного толстокишечного резервуара, колоанального анастомоза, двуствольной трансверзостомии по поводу рака прямой кишки на 1,5 см выше зубчатой линии в стадии ТЗN0М0. Гистологическое исследование № 381-95: слизистая аденокарцинома с участками перстневидноклеточного рака, инфильтрирующая все слои кишечной стенки и прилежащую клетчатку. В марте — августе 2013 г. прошла 8 курсов химиотерапии (ХТ) по схеме XELOX. Сопутствующее заболевание — бронхиальная астма, гормонозависимая форма, ремиссия.

29.01.2014 г. больной выполнено оперативное вмешательство в виде иссечения коловагинального свища с низведением расщепленного кишечно-влагалищного лоскута. В послеоперационном периоде отмечались повышение температуры тела до 38,0 градусов, на 5-й день выделение слизистого и калового кишечного содержимого через влагалище. При ревизии установлено, что низведенный сегмент кишки жизнеспособен, фиксирован в анальном канале, однако выше на 5см от линии швов выявлен второй дефект стенки низведенной кишки, сообщающийся с просветом влагалища. 24.07.2014 г. пациентке было выполнено оперативное вмешательство в объеме ликвидации коловагинального свища с раздельным ушиванием стенки кишки и влагалища. При контрольной проктографии от 30.10.2014 г. рецидивный обнаружен коловагинальный свищ. 21.11.2014 г. выполнено иссечение коловагинального свища с раздельным ушиванием дефектов стенки кишки и влагалища. Такое же оперативное вмешательство выполнено и в апреле 2015 г. 28.07.2015 г. выполнено оперативное вмешательство по ликвидации коловагинального свища с раздельным ушиванием дефектов кишки и влагалища, диспозицией линии швов с применением материала «КОЛОСТ», V-Y пластикой стенки влагалища.

На момент поступления в МБУЗ ГКБ № 8 общее состояние больной удовлетворительное. Пациентка астенического телосложения, несколько пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. В легких дыхание проводится с обеих сторон, хрипов нет. АД 110/70 мм рт. ст. На передней брюшной стенке по средней линии определяется послеоперационный рубец без признаков воспаления. В левой подвядошной области определяется колостома без параколостомических осложнений. Стома функционирует. Диурез в норме.

Наружные половые органы сформированы и развиты правильно. При исследовании установлено, что стенки влагалища фибрознорубцово изменены, особенно задняя. В нижней трети влагалища по задней правой стенке в послеоперационном рубце определяется дефект ректовагинальной перегородки до 0,8 см в диаметре. Шейка матки цилиндрическая, тракция за шейку матки болезненна. Матка не увеличена, придатки не пальпируются.

При осмотре в перианальной области расчесов, мацерации нет. Анус сомкнут. Анальный рефлекс сохранен. При пальцевом исследовании тонус сфинктера и волевые усилия удовлетворительные. У верхнего края анального канала имеется колоанальный анастомоз, в котором определяется дефект ректовагинальной перегородки размером 0,8 см. В этой зоне определяется ряд скрепочных швов. Область колоанального анастомоза сужена. Ректовагинальная перегородка истончена, рубцово – деформирована. Осмотр болезненный (рис. 1).



Рис. 1. Коловагинальный свищ (до вмешательства)

В качестве терапии «отчаяния» больной был предложен липографтинг окружающих

свищ тканей с применением стромальноваскулярной фракции (СВ Φ). Была проведена микроинъекционная аутотрансплантация жировой ткани (МАЖТ) в ректовагинальную перегородку и края свища со стороны влагалища и кишки под спинно-мозговой анестезией.

Забор жировой ткани осуществлялся с помощью канюль диаметром 2,5 мм с 18 отверстиями диаметром 1 мм путем аспирационной шприцевой липосакции с предварительной инфильтрацией тканей модифицированным раствором Кляйна. В качестве донорской зоны использовалась правая фланковая область живота. Полученный липоаспират центрифугировался при ускорении 1250 g в течение 3 минут в стерильных пластиковых пробирках. После удаления супра- и инфранатанта было получено 30 мл очищенной жировой ткани, которая была введена в толщу мягких тканей через 3 отверстия со стороны кожи между задней спайкой малых половых губ и анусом и двух дополнительных отверстий в краниальной полуокружности свища. Для введения использовались инъекционная канюля диаметром 1,0 мм, длиной 70 мм и шприц конструкции luer-lock объемом 1 мл. Введение производилось ретроградно в небольших количествах (1/5-1/10 мл) с целью равномерного распределения жировой ткани в реципиентной зоне (рис. 2).

Для выделения гетерогенной суспензии стромально-васкулярной фракции (СВФ) помещали липоаспират в пробирку и дважды промывали в буфере путем добавления фосфатно-буферного солевого раствора Дюльбекко, в результате чего содержимое пробирки разделялось на 2 части: на дне пробирки оставался буфер с эритроцитами, в верхней части – липоаспират. Буфер с эритроцитами удаляли пипеткой. В пробирку с промытым липоаспиратом добавляли 0,15% раствор коллагеназы 2го типа, периодически встряхивали каждые 5-10 минут в течение 30 минут пока осуществлялось инкубирование при 37 °C. Затем проводили инактивацию коллагеназы посредством добавления фосфатно-буферного солевого раствора Дюльбекко к липоаспирату в соотношении 1:1. Полученную после инактивации коллагеназы суспензию пропускали вначерез клеточный фильтр «CellStrainers» с диаметром пор 100 мкм, а затем центрифугировали 5-7 минут в режиме 300 g при 22 °C. На этом этапе осуществляли отбор аликвоты для подсчета количества ядросодержащих клеток в гемоцитометре с целью контроля качественного и количественного составов конечного продукта. Полученный клеточный осадок ресуспендировали путем добавления фосфатно-буферного солевого раствора Дюльбекко и повторно центрифугировали 5-7 минут в режиме 300 g при 22 °С. Сливали супернатант, а клеточный осадок ресуспендировали в 2-3 мл фосфатно-буферного солевого раствора Дюльбекко с добавлением антибиотика. В результате получали гетерогенную клеточную суспензию, готовую к применению. Гетерогенную суспензию СВФ вводили иглой диаметром 0,2-0,4 мм папульно по всей поверхности прямой кишки в слизистый и подслизистый слои. Швы на входные отверстия в донорской и реципиентной зонах не накладывались.



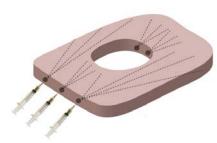


Рис. 2. МАЖТ в ректовагинальную перегородку

Послеоперационный период протекал гладко, пациентка получала антибактериальную и симптоматическую терапию. Время госпитализации составило 4 дня. Клиническая картина в динамике характеризовалась утолщением ректовагинальной перегородки и постепенным уменьшением диаметра коловагинального свища. Побочных эффектов в период наблюдения отмечено не было. Через 3 месяца проведена повторная МАЖТ в ректовагинальную перегородку и края свища со стороны влагалища и кишки под спинномозговой анестезией (рис. 3).

При контрольном осмотре через 6 месяцев (ноябрь 2016 г.) дефект ректовагинальной перегородки полностью закрылся и эпителизировался (рис. 4). При проведении пробы с красителем дефекта ректовагинальной перегородки не выявлено. В ноябре 2016 года в

МБУЗ ГКБ № 8 пациентке произведено закрытие трансверзостомы.



Рис. 3. Коловагинальный свищ (через 3 месяца после вмешательства)



Рис. 4. Ректовагинальная перегородка через 6 месяцев после вмешательства

Заболеваемость населения Челябинской области злокачественными новообразованиями по многолетним наблюдениям областного онкологического диспансера имеет выраженную тенденцию роста [1]. Ежегодно в области заболевает более 12 тыс. человек и умирает около 8 тыс. человек. Удельный вес онкологических заболеваний, выявленных в поздних (III и IV) стадиях, за последние годы возрос до 53,8%, а при раке прямой кишки – до 72,8%, молочной железы – до 41,6%, ободочной кишки – до 78,4%. Этим обусловлен высокий уровень смертности больных в течение первого года с момента установления диагноза – 37,4% [1]. Облучение тазовой области – важный этап в лечении злокачественных опухолей, проводимый в составе неоадъювантной или адъювантной терапии. В промышленно развитых странах лучевая терапия применяется у 50-70% онкологических больных [7]. В РФ лучевую терапию получает каждый четвертый пациент с впервые выявленным диагнозом злокачественного новообразования [3]. В связи с анатомически близким расположением одного облучаемого органа малого таза, будь то предстательная железа, шейка матки, прямая кишка, лучевой нагрузке подвергаются все структуры малого таза [4,6,8].

И в отечественной, и в зарубежной литературе проблеме реабилитации этой категории больных уделяется очень мало внимания. Учитывая характер изменения тканей в зоне формирования свищей и глубокое угнетение репаративных процессов, большинству подобных больных отказывают в хирургическом лечении.

Опираясь на имеющийся у нас опыт лечения лучевых язв наружных локализаций, в качестве терапии «отчаяния» нашей больной был предложен липографтинг окружающих свищ тканей с применением СВФ. Предполагаемый эффект от проведения процедуры заключался в восстановлении репаративной регенерации облученных тканей ректовагинальной перегородки и закрытия свища. В результате двухкратного введения в ректовагинальную перегородку 30 мл очищенного липоаспирата и СВФ удалось достичь самопроизвольного полного заживления в течение 10 месяцев, не прибегая к другим методам лечения. Важ-

ное значение имеет отсутствие рецидива коловагинального свища через 3 месяцев после восстановления естественного акта дефекации.

Выволы

Потенциальное использование терапии на основе СК для восстановления и регенерации различных тканей и органов предполагает смещение парадигмы, которая может предоставить альтернативу хирургическому лечению ряда заболеваний. СВФ, полученная из жировой ткани, является перспективной альтернативой эмбриональным клеткам или клеткам, полученным из костного мозга, при лечении поздних постлучевых повреждений прямой кишки. Поскольку использование СК, полученных из жировой ткани при заживлении постлучевого ректовагинального свища, все еще ограничено отсутствием клинических данных, дальнейшее использование их должно подготовить почву для различных клинических исследований.

Сведения об авторах статьи:

Терюшкова Жанна Ивановна – к.м.н., главный колопроктолог МЗ ЧО, зав. отделением колопроктологии МБУЗ ГКБ № 8. Адрес: 454000, г. Челябинск, ул. Горького, 28. E-mail: danil-popov97@mail.ru.

Васильев Вячеслав Сергеевич — к.м.н., ассистент кафедры пластической хирургии и косметологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 15/В. E-mail: b_b_c_@mail.ru.

Важенин Андрей Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, гл. врач Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины, зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапией ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42. E-mail: vav222@mail.ru.

Казачков Евгений Леонидович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Варненская, 10. E-mail: doctorkel@yandex.ru Васильев Сергей Александрович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пластической хирургии и косметологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 15/В. E-mail: vsergeia@yahoo.com.

Димов Георгий Павлович – к.м.н., научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: inlab.chelsma@gmail.com.

Батурина Ирина Леонидовна – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: irisha_baturina@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Важенин, А.В. Радиационная онкология, организация, тактика, пути развития / А.В. Важенин. М.: Изд-во РАМН, $2003. 236 \, c.$
- Ивашкин, В.Т. Болезни пищевода, желудка и кишечника: краткое практическое руководство / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин. М.: Медпресс-информ, 2009. – 176 с.
- 3. Костромина, К.Н. Современное состояние и перспективы развития лучевой терапии гинекологического рака / К.Н. Костромина // Медицинская радиология. 2001. Т. 46, № 1. С. 48-51.
- 4. К вопросу о местных лучевых повреждениях прямой кишки у больных раком шейки матки / Г.А. Паньшин [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2010. Т. 2, № 10. С. 5.
- 5. Ройтберг, Г.Е. Внутренние болезни. Система органов пищеварения: учебное пособие / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. М.: Медпресс-информ, 2011. 560 с.
- Ten year outcomes of high dose, intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer / Z.A. Alicikus [et al.] // Cancer. 2011. – Vol.117, №7. – P. 1429-1054.
- Coia, L. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract / L. Coia, R. Myerson, J. Tepper // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. Vol. 31, № 5. P. 1213-1236.
- Fajardo, L.F. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns / L.F. Fajardo // Acta Oncol. 2005. Vol. 44, № 1. –
 P. 13-22.

УДК 616.345-007.64-085 © Коллектив авторов, 2017

Н.М. Галимов², И.И. Хидиятов¹, Г.Т. Гумерова¹, Г.Р. Бадыкова² ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ГЕМОСТАЗ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ КРОВОТЕЧЕНИИ ИЗ ЕДИНИЧНЫХ ДИВЕРТИКУЛОВ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ НА ФОНЕ ПРИЁМА АНТИКОАГУЛЯНТОВ: СООБЩЕНИЕ О ДВУХ СЛУЧАЯХ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа ²ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 13», г. Уфа

Кровотечение из дивертикулов ободочной кишки является наиболее частой причиной нижних желудочно-кишечных кровотечений. Большинство исследований свидетельствуют о повышенном риске кровотечений при правостороннем и тотальном поражениях дивертикулёзом ободочной кишки. В данном сообщении описаны два случая кровотечений из единичных дивертикулов сигмовидной кишки у пожилых пациентов с отягощенным коморбидным статусом на фоне приема антикоагулянтов и нестероидных противовоспалительных средств. Проведена оценка эффективности гемостаза с помощью тампонирования дивертикулов гемостатическим материалом «Surgicell Fibrillar» и превентивной аргон-плазменной коагуляцией перидивертикулярных сосудов. Эффективной явилась активная тактика с применением первичного эндоскопического гемостаза способом тампонирования дивертикулов гемостатическим материалом «Surgicell Fibrillar». В последующем проведенная превентивная коагуляция перидивертикулярных сосудов позволила избежать рецидивов дивертикулярных кровотечений, нередко требующих комплексной интенсивной терапии и возможного оперативного вмешательства.

Ключевые слова: толстая кишка, дивертикулы, кровотечение, гемостаз.

N.M. Galimov, I.I. Khidiyatov, G.T. Gumerova, G.R. Badykova ENDOSCOPIC HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH RECURRENT BLEEDING FROM OCCASIONAL DIVERTICULA OF THE SIGMOID COLON ASSOCIATED WITH ANTICOAGULANTS: REPORT OF TWO CASES

Bleeding from colon diverticula is the most common cause of lower gastrointestinal bleeding. Most studies indicate an increased risk of bleeding in right-sided and total lesion of diverticulosis of the colon. In this report we describe two cases of bleeding from occasional diverticula of the sigmoid colon in elderly patients with severe comorbid status receiving anticoagulants and non-steroidal anti-inflammatory drugs. The study evaluated the efficacy of hemostasis with plugging diverticula using hemostatic material "Surgicell Fibrillar" and preventive argonon - plasma coagulation of peridiverticular vessels. The most effective was an active tactics using primary endoscopic hemostasis with plugging diverticula using hemostatic material "Surgicell Fibrillar". The following preventive coagulation of peridiverticular vessels allowed to avoid recurrent diverticular bleeding, frequently requiring complex intensive therapy and possible surgery.

Key words: colon, diverticula, bleeding, hemostasis.

Рост дивертикулеза в индустриально развитых странах неизбежно приводит к увеличению частоты дивертикулярных кровотечений (ДК), которые составляют от 20 до 40% в структуре кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта у взрослых [1,3,7,8, 13,14]. ДК в 70% случаев спонтанно прекращается после консервативной терапии, однако у 30% пациентов может потребоваться интенсивная терапия с гемотрансфузией, а у 3-5% – проведение колэктомии [1,8,9,14]. Рецидивы ДК по данным разных авторов возникают в 25-45% случаев у пациентов после первого эпизода и достигают 55-65% после второго и третьего эпизодов кровотечения [1,3,9,11,12,14,15]. Риск кровотечения возрастает на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) и антикоагулянтов [4,6,9,11,15]. Несмотря на то, что эндоскопия часто используется для диагностики и лечения острого кровотечения верхних отделов желудочнокишечного тракта, её роль в тактике лечения дивертикулярных кровотечений остаётся ограниченной. Последнее обусловлено трудностями визуализации источника кровотечения в обо-

дочной кишке, относительно малым количеством ДК, что объясняет противоречивые результаты проспективных исследований. В небольших сериях наблюдений для достижения гемостаза у пациентов с ДК была показана безопасность и высокая эффективность применения инъекций эпинефрина, электрокоагуляции, эндоклипирования и эндоскопического лигирования [2,3,5,6,10]. Однако в долгосрочном исследовании Mizuki A. и соавт. показали, что за 10-летний период наблюдения уровень рецидивов ДК был значительно выше у больных, получавших эндоскопическое лечение (61,5%), по сравнению с лицами, пролеченными консервативно (38,7%) [9]. В большинстве исследований указывается, что источником ДК чаще являются дивертикулы в правой половине толстой кишки [1,8,9,10,12,13,15]. В данной публикации описываются два случая рецидивирующих кровотечений из единичных дивертикулов сигмовидной кишки на фоне приема антикоагулянтов и НПВС. Была проведена оценка эффективности местного применения гемостатического материала «Surgicell Fibrillar» и превентивной аргонплазменной коагуляции (АПК) перидивертикулярных сосудов устья дивертикулов толстой кишки для профилактики рецидивов ДК.

Клинический случай 1. 67-летний мужчина Л. наблюдался в течение последних семи лет в поликлинике по месту жительства с хронической ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) (2004 г.), нарушением ритма сердца с фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 2А, функциональным классом (ФК) 2 ст. В 2014 г. перенес аортокоронарное шунтирование, в 2015 г. – установлен электрокардиостимулятор. С 2014 г. проводилась антикоагулянтная терапия варфарином и клексаном, при этом пациент периодически отмечал примесь крови в стуле. Первый эпизод массивного толстокишечного кровотечения состоялся в марте 2015 г., в связи с чем пациент был госпитализирован в колопроктологическое отделение ГКБ № 13 г. Уфы с диагнозом дивертикулярная болезнь ободочной кишки (осложнение: дивертикулярное кровотечение). Гемостаз был достигнут консервативными методами, включая проведение гемотрансфузий. В последующем в течение года, учитывая сопутствующую патологию, пациент продолжал прием варфарина, по-прежнему отмечал прожилки крови в стуле. В феврале 2016 г. на фоне приема антикоагулянтов у пациента повторился эпизод массивной гематохезии. Показатели гемодинамики на момент поступления были следующими: артериальное давление 90/55 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 128 ударов в мин. Лабораторные данные составили: уровень гемоглобина 55 г/л, количество эритроцитов 2,3×10/9/л, лейкоцитов $12\times10/9/\pi$, тромбоцитов $175\times10/9/\pi$, гематокрит 27%. По данным фиброэзофагогастродуоденоскопии было исключено кровотеверхних отделов желудочночение ИЗ кишечного тракта. После проведения гемостатической и гемотрансфузионной включающей переливание свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы, состояние пациента стабилизировалось, кровотечение спонтанно остановилось в течение первых суток. Однако на вторые сутки гематохезия возобновилась. После предварительной подготовки к исследованию с использованием препарата «Флит» больному была проведена тотальная колоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки. В дистальной части сигмовидной ободочной кишки визуализирован единичный дивертикул с широким устьем $(1,5\times1,0$ см), в его дне находились тромботические массы, из-под которых подтекала свежая кровь (рис. 1).

Полость дивертикула была тампонирована гемостатическим материалом «Surgicell Fibrillar», через 5 минут кровотечение остановилось (рис. 2).



Рис. 1. В полости дивертикула визуализируются тромботические массы, из-под которых подтекает свежая кровь



Puc. 2. Тампонирование полости дивертикула гемостатическим материалом «Surgicell Fibrillar»

течение последующего месяца наблюдения повторных кровотечений не отмечалось, и пациент был взят на повторную колоноскопию. При повторном осмотре полость единичного дивертикула сигмовидной кишки была свободной, в шейке которого располагалась поверхностно лежащая сосудистая сеть, слизистая розового цвета. К устью дивертикула через инструментальный канал эндоскопа был подведен зонд для проведения аргон- плазменной коагуляции (АПК). Произведена коагуляция всех видимых сосудов устья диверткула, осложнений и побочных эффектов не было отмечено. Пациент наблюдался у участкового терапевта и кардиолога, продолжил прием антикоагулянтов. В течение года наблюдения после проведенной колоноскопической манипуляции у пациента не было отмечено рецидивов толстокишечного кровотечения, пациент не отмечал примеси крови в стуле, тест на оккультную кровь в кале был отрицательным.

Клинический случай 2. 72-летний мужчина С. с диагнозом ИБС, ПИКС (2009), нарушением ритма сердца по типу фибрилляции предсердий, ХСН 2 ст., ФК 2 ст. в октябре 2015 г. во время стационарного лечения в кардиологиче-

ском отделении получал НПВС (аспирин 0,25 г 1 раз в сутки), дезагреганты (пентоксифиллин). Ранее наличие крови в стуле не отмечал, обследование толстой кишки не проводилось, язвенной болезни не было. На 7-е сутки стационарного лечения у больного началась массивная гематохезия, появилась резкая слабость, артериальное давление 85/50 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 138 ударов в мин. Лабораторные показатели: эритроциты 2,1×10/9/л, гемоглобин 58 г/л, гематокрит 29%, лейкоциты $16 \times 10/9/л$, тромбоциты $198 \times 10/9/л$. В отделении реанимации пациенту была проведена интенсивная терапия с гемотрансфузией препаратами свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы. Проведенная фиброэзофагогастродуоденоскопия исключала кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. После стабилизации состояния больного (АД 100/75 мм рт. ст., пульс 105 ударов в минуту) на 2-е сутки после начала гематохезии решено было провести колоноскопию, поскольку продолжалось выделение крови, хотя и в меньшем количестве. Подготовка была проведена путем перорального лаважа с использованием препарата «Флит». На колоноскопии в просвете сигмовидной кишки выявлена в небольшом количестве свежая кровь, затрудняющая детальный осмотр. После промывки просвета кишки водой и аминокапроновой кислотой через инструментальный канал эндоскопа в сигмовидной ободочной кишке визулизированы единичные дивертикулы (в количестве 5) с устьем 0,2-0,5 см, в просвете которых определялись сгустки темной крови. С целью уточнения источника кровотечения была проведена бензидиновая проба: после промывания дивертикулов от сгустков крови в их полость через катетер заливали подготовленный реактив. В одном из дивертикулов сигмовидной кишки с устьем 5 мм была замечена положительная реакция – окрашивание в синий цвет. Просвет дивертикула тампонирован гемостатическим материалом «Surgicell Fibrillar», который был введен с помощью биопсийных щипцов через инструментальный канал колоноскопа. Кровотечение остановилось в течение четырех минут после тампонирования (рис. 2). В течение 3-х недель наблюдения гематохезии не отмечалось. На 21-е сутки пациенту после очистки кишечника препаратом «Флит» проведена повторная колоноскопия. Просвет ранее кровоточащего дивертикула был свободным, в его шейке поверхностно располагались два сосуда. Произведена коагуляция сосудов устья дивертикула с помощью аргонплазменной коагуляции. Осложнений и побочных эффектов не было отмечено. В последую-

щем повторных кровотечений на протяжении полутора лет амбулаторного наблюдения у пациента не наблюдалось.

ДК является наиболее частой причиной нижних желудочно-кишечных кровотечений [1,8,14,15]. К. Suzuki et al. (2012) показано, что у пациентов с дивертикулярной болезнью при двусторонней и правосторонней локализации дивертикулов значительно чаще возникают кровотечения. Множественный регрессионный анализ показал, что локализация дивертикулов является существенным признаком, который связан с риском дивертикулярного кровотечения [11,12,15]. По N. Nagata et al. H (2014) независимыми факторами риска ДК явились: потребления алкоголя, курение, прием НПВС и антикоагулянтов. Двойная терапия характеризовалась более высоким риском, чем монотерапия (один НПВП – относительный риск (ОР) 3.6, p<0,01; двойная терапия – OP 23, p<0,01; один антитромбоцитарный препарат - ОР 2,0, p<0,01; двойная терапия – OP 4,1, p<0,01) [4]. В связи с вышеуказанным у пациентов, принимающих одно или более НПВП и/или антитромбоцитарные препараты, необходимо оценивать риск возникновения ДК при наличии дивертикулеза, а также проводить профилактические мероприятия. В описанных случаях источником кровотечения явились единичные дивертикулы сигмовидной кишки. Оба пациента были пожилого возраста с наличием сердечно-сосудистых заболеваний, требующих постоянного проведения антикоагулянтной или антиагрегантной терапии. В настоящее время отсутствует консенсус в отношении наиболее подходящих методов лечения, так же как и не существует эффективных способов профилактики ДК [1,8-10,13]. Когда и как выполнять колоноскопию при острых дивертикулярных кровотечениях является спорным вопросом [3,5-8,10,14]. D. Jensen et al. (2005) рекомендуют колоноскопию между 6 и 12 часами после госпитализации, так как при неотложной колоноскопии можно выявить признаки дивертикулярного кровотечения (активное кровотечение, видимый сосуд без активного кровотечения, тромб) у 20% больных с тяжелым кровотечением [8,14]. R. Smoot et al. (2003) не выявили значительного влияния сроков срочной колоноскопии на обнаружение источника ДК [7]. Важным ключом к успешной визуализации источника кровотечения является адекватная подготовка толстой кишки к исследованию [2,3,8,9,10,14]. Нами выполнена первичная колоноскопия в течение 48 часов после начала гематохезии, подготовка проведена с помощью препарата на основе полиэтиленгликоля («Флит»). Ранее были описаны различные методы эндоскопического гемостаза, показавшие эффективность при ДК, такие как инъекции эпинефрина, электрокоагуляция, эндоскопическое лигирование дивертикулов [2,3,5,6,14,15]. Однако в доступной литературе не было сообщений о местном применении гемостатических материалов, так же как и о превентивном применении коагуляции дивертикулярных сосудов.

Заключение. Приведенные нами клинические случаи свидетельствуют о том, что на фоне приема антикоагулянтов и НПВС возможно развитие кровотечения при левостороннем

дивертикулезе даже при единичном поражении дивертикулами ободочной кишки. Показана эффективность активной тактики с применением первичного эндоскопического гемостаза способом тампонирования дивертикулов гемостатическим материалом «Surgicell Fibrillar». В последующем проведенная превентивная коагуляция перидивертикулярных сосудов позволила избежать рецидивов дивертикулярных кровотечений, нередко требующих комплексной интенсивной терапии и возможного оперативного вмешательства.

Сведения об авторах статьи:

Галимов Нажип Мажитович — врач-эндоскопист ГБУЗ РБ ГК̂Б № 13. Адрес: 450112, г. Уфа, ул. Нежинская, 28. E-mail: nagip77@mail.ru.

Хидиятов Ильдар Ишмурзович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: hidiyatoff.ildar@yandex.ru.

Гумерова Гульнара Тагировна – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gumerta@gmail.com.

Бадыкова Гузель Рашидовна – зав. отделением эндоскопии ГБУЗ РБ ГКБ № 13. Адрес: 450112, г. Уфа, ул. Нежинская, 28. E-mail: guzelika@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Дивертикулярная болезнь ободочной кишки / В.М. Тимербулатов [и др.]. М.: Медицинская книга, 2000. 192 с.
- Bloomfeld R.S. Endoscopic therapy of acute diverticular hemorrhage/ R.S. Bloomfeld, D.C. Rockey, M.A. Shetzline // Am. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 96. P. 2367-2372.
- 3. Colonic diverticular hemorrhage: the hood method for detecting responsible diverticula and endoscopic band ligation for hemostasis/ S. Shibata [et al.]// Endoscopy. 2014. Vol. 46. P 134-137.
- 4. Colonic diverticular hemorrhage associated with the use of NSAIDS, low-dose aspirin, antiplatelet drugs, and dual therapy/ N. Nagata [et al.] //J. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 29. P. 1786-1793.
- 5. Endoscopic hemostasis and acute diverticular bleeding/ C. Prakash[et al.] // Endoscopy. 1999. Vol. 31. P.460-463.
- Hemostasis of colonic diverticular bleeding with hemoclips under endoscopic control: report of a case/ Y. Rino [et al.]// Hepatogastroenterology. – 1999. – Vol. 46. – P.1733-1735.
- Is early colonoscopy after admission for acute diverticular bleeding needed?/ R. Smoot [et al.]// Am J Gastroenterol. 2003. Vol. 98. P. 1996-1999.
- 8. Jensen D. Management of patients with severe hematochezia with all current evidence available// Am. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 100. P. 2403-2406.
- 9. Long-Term Clinical Course after Conservative and Endoscopic Treatment of Colonic Diverticular Bleeding/ A. Mizuki [et al.]// Digestion. 2016. Vol. 94. P. 186-191.
- 10. Pilichos C. Role of endoscopy in the management of acute diverticular bleeding/ C. Pilichos, E. Bobotis// World J Gastroenterol. 2008. Vol. 14. P. 1981-1983.
- 11. Risk factors associated with recurrent hemorrhage after the initial improvement of colonic diverticular bleeding/ H. Nishikawa, T. Maruo, T. Tsumura [et al.] //Acta Gastroenterol Belg. 2013. Vol. 76. P. 20-24.
- 12. Risk factors for colonic diverticular hemorrhage: Japanese multicenter study/ K. Suzuki [et al.]// Digestion. 2012. Vol.85. P. 261-265.
- 13. Takano, M. An analysis of the development of colonic diverticulosis in the Japanese/ M. Takano, K. Yamada, K. Sato// Dis Colon Rectum. 2005. Vol. 48. P. 2111-2116.
- 14. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage/D. Jensen[et al.] //N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 78-82.
- 15. Watanabe S. Investigation of risk factors predicting recurrence of colonic diverticular hemorrhage and development of a recurrence risk score/ S. Watanabe, S. Kodera, H. Shimura// Acta Gastroenterol Belg. 2014. Vol. 77. P. 408-412.

УДК 616.98:617.7 © Ya. Zhang, H. Zhang, 2017

Zhang Yanyan, Zhang Hong

A HIV INFECTED PATIENT WHICH WAS FIRST DIAGNOSED IN OPHTHALMOLOGY

Ophthalmology hospital of First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, China

Since the first case of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) was diagnosed in 1981, the number of cases of human immunodeficiency virus (HIV) infection has been continuously increasing around the world. In China, HIV/AIDS is spreading throughout the whole country in a surprising speed. Therefore, understanding HIV/AIDS as much as possible has been the responsibility for every health care worker in China. In the review, we present a HIV infected patient which was first diagnosed in ophthalmology. Brief introduction to the following topics will be given in this review, including the key ocular manifestations of the HIV infected patient, and the major procedures of HIV/AIDS in our clinical experiences. It is necessary to carry out the routine ophthalmologic screening for suspected AIDS patients and early diagnosis HIV related ophthalmology.

Key words: HIV, ocular manifestations, treatment.

To report a case of HIV infection in Ophthalmology, and to ensure the correct diagnosis and vigilance of HIV by atypical ocular diseases.

A patients with HIV who's vision of left eye has decreased for two months was admitted to our hospital in 2016. After admission, the patient was asked about the history of the disease, underwent eye examinations and laboratory related examinations, and received hormonal, antiviral and symptomatic treatment. The results of the examination and the changes of the condition were recorded.

Ophthalmic examination: VD:1.0, VS:HM, TR=12mmHg, TL=25mmHg. There was little hemorrhage and extravasation in right retina; tiny haemangioma, blood tortuous and dilatation was observed. The left eye showed conjunctival hyperemia and corneal opacity, a large number of serum like keratosis pilaris (KP) attached to the cornea, which gradually enlarged and then fused into a club at the center, became smaller nearly surrounding. The anterior chamber depth was normal. Aqueous humor was turbid, not round pupil, d=4.5mm, light reflex(-), partial iris synechia. Y pale blue opacity was observed in the center of lens, point-like opacity at the margin.

Ocular fundus could not be seen. Anterior ocular segment photograph (Fig. 1) and ocular ultrasonography (Fig. 2) at admission was listed.

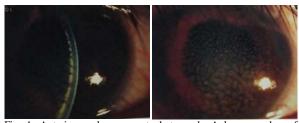


Fig. 1. Anterior ocular segment photograph. A large number of serum like KP attached to the cornea, which gradually enlarged and then fused into a club at the center, became smaller nearly surrounding. The anterior chamber depth was normal. Aqueous humor was turbid, not round pupil, d=4.5mm, light reflex(-), partial iris synechia. Y pale blue opacity was observed in the center of lens, point-like opacity at the margin. Ocular fundus can not be seen

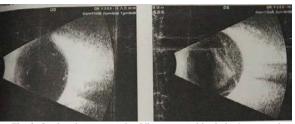


Fig. 2. Ocular ultrasonography. Vitreous opacities in both eyes and vitreous hemorrhage in the right eye. IOP:TR=12mmHg, TL=25mmHg

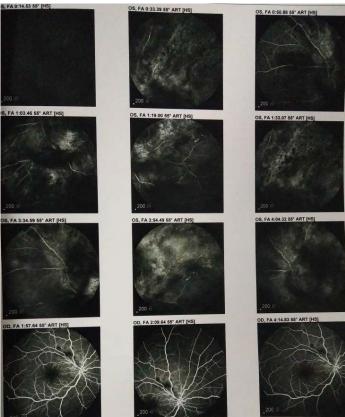


Fig. 3. FFA. Optic disk fluorescence leaked, retinal vascular dilated, and retinal micro hemangioma shew strong fluorescence.

Hemorrhage blocked fluorescence, and retinal circulation time was slightly longer

FFA (Fig. 3) shows: optic disk fluorescence leaked, retinal vascular dilated, and retinal micro hemangioma showed strong fluorescence. Hemorrhage blocked fluorescence, and retinal

circulation time was slightly longer. Macular dark area was not clear.

Laboratory examination: blood routine: white blood cell 3.28×109 /L, neutrophil 76.24%,

lymphocyte 17.14%, monocyte 6.14%, eosinophils 0.3%, red blood cell 3.59×1012/L, hemoglobin 114g/L, platelet 142g/L. Laboratory immune response test: syphilis, hepatitis B virus and hepatitis C virus examination results were negative, anti human immunodeficiency virus (HIV) positive. The electrocardiogram indicated that once atrioventricular block (AVB), the coagulation result is normal. The patient was very depressed and had an unexplained syncope once after admission. The condition improved after treatment. (Fig. 4).

He was discharged from the hospital after receiving treatment for 10d (Fig. 5).

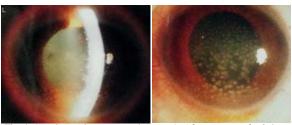


Fig. 4. Anterior ocular segment photograph. After treatment for 2 days

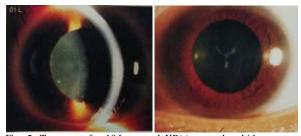


Fig. 5. Treatment for 10d: corneal KP(-), crystal turbid state unchanged. Fundus exudated, blood diminuted, Partial peripheral vascular dilation, scattered micro hemangioma and hemorrhage area was observed

Vision of left eye at discharge: HM, corneal KP(-), crystal turbid state unchanged. Fundus exudated, blood diminuted, Partial peripheral vascular dilation, scattered micro hemangioma and hemorrhage area was observed.

Conclusion

The patient denied drug use, blood transfusion and marital history. Combined the test results and the history, the patient was sent to the Provincial Center for Disease Control for examination again, and was also diagnosed as HIV carriers. Final diagnosis: HIV carriers, left eye uveitis, left eye cataracts.

Discussion

AIDS is caused by HIV infection[1]. The pathological changes were mainly due to the infection of CD4T lymphocyte[2,3]. In China, the number of HIV/AIDS patients is increasing, with ocular manifestations as the first diagnosis of the patient being not uncommon[4]. HIV virus exists in the human body, aqueous humor, vitreum, and also cornea, retina and optic nerve or other tissues[5-7]. It have been reported there was still high HIV viral load in HIV patients, blood and tears after treatment, suggesting that the lacrimal gland, tear may be HIV virus, new stronghold[8-10]. It also reminde that medical workers should be careful on treatment of HIV positive patients in the clinical eye examination or surgery. This case is a HIV infection with uveitis as the primary manifestation. This suggests that we should pay attention to the possibility of HIV infection in young people with severe atypical uveitis.

Authors:

Zhang Yanyan – BMED, Dr. Ophthalmology hospital of First Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Address: No. 23, Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, China.

Zhang Hong – MBBS, PhD, Prof. Ophthalmology hospital of First Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Address: No. 23, Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, China. E-mail: yeyan41015@163.com

REFERENCES

- 1. Blokhuis C. Inflammatory and Neuronal Biomarkers Associated With Retinal Thinning in Pediatric HIV / C. Blokhuis et al. //. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017. Vol. 58. P.5985-5992.
- 2. Kelso-Chichetto N.E.The impact of long-term moderate and heavy alcohol consumption on incident atherosclerosis among persons living with HIV / N.E. Kelso-Chichetto et al. // Drug Alcohol Depend 2017. Vol. 181. P.235-241.
- Mariano C.F. Intraocular Plasmablastic Lymphoma in a HIV Patient. / C.F. Mariano, G.L. Trevisan, A.A. Cruz // Case Rep Pathol 2017. – N. 7693149.
- Zhu J. Clinical manifestations and treatment outcomes of syphilitic uveitis in HIV-negative patients in China: A retrospective case study / J. Zhu et al// Medicine (Baltimore) – 2017. – Vol. 96. – e8376.
- 5. Xie L.Y. Ophthalmologic Disease in HIV Infection: Recent Changes in Pathophysiology and Treatment / L.Y. Xie et al. // Curr Infect Dis Rep 2017. Vol. 19. P.19-47.
- Hirschel T. A missed HIV diagnosis that resulted in optic neuropathy and blindness: a case report / T. Hirschel et al. // BMC Res Notes 2017. – Vol. 10. – P.664.
- Shapira Y. Cytomegalovirus retinitis in HIV-negative patients-associated conditions, clinical presentation, diagnostic methods and treatment strategy / Y. Shapira, M. Mimouni // Acta Ophthalmol – 2017. – N.13553.
- 8. Kong W.J. Cytokine analysis of aqueous humor in AIDS patients / W.J. et al. // Zhonghua Yan Ke Za Zhi– 2017. Vol. 53. P.746-752.
- Stewart M.W. Ophthalmologic Disease in HIV Infection: Recent Changes in Pathophysiology and Treatment / M.W. Stewart et al. // Curr Infect Dis Rep – 2017. – Vol. 19. – P.47.
- 10. Chen C. Comparative analysis of cytomegalovirus retinitis and microvascular retinopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome / C. Chen C et al. // Int J Ophthalmol 2017. Vol. 10. P.1396-1401.

Zhou Sujun, Zhang Hong A CASE OF HUMAN OCULAR THELAZIASIS

Ophthalmology hospital of First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, China

As a kind of zoonosis, thelaziasis is caused by *Thelazia callipaeda*, which is parasitic on lacrimal duct and conjunctival sac of humans, dogs, cats and other hosts. As its distribution is mainly in Asian countries, thelaziasis is also called the oriental eyeworm disease. Initial cases in humans were first noted in Beijing and Fujian in 1917[1]. In the past, thelaziasis got less focus on due to low incidence and narrow distribution. With constantly increasing reports and genetic researches these days, more and more understanding to this disease has been obtained and applied to clinical work. In order to share the experience of diagnosis and treatment of human ocular thelaziasis, we reported a case of human ocular thelaziasis and reviewed related literature.

Key words: Thelazia callipaeda; human thelaziasis.

A 49-year-old man came to the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Eye Hospital complaining of foreign body sensation and itching in the left eye for three days. Two days ago, four white worms were found in his conjunctival sac when he looked in the mirror. Even if he removed the worms by

hand, the symptoms also existed. The patient reported to raise three dogs and was careless about his hygiene. On examination, the left eye revealed the presence of a creamy thread-like mobile worm in the inner canthus conjunctival sac (Fig. 1) and a white scar in the lower palpebral conjunctiva (Fig. 2).



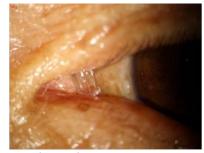


Fig. 1. Anterior ocular segment photograph.

A creamy thread-like mobile worms in the inner canthus conjunctival sac of the left eye were found



Fig. 2. The white scar in the lower palpebral conjunctiva

After dripping a few 1% dicaine eye drops, four worms in total appeared and they were all extracted by forceps under the slit lamp. Ocular symptoms resolved rapidly after the removal of the worms and there was no recurrence after the 6-month follow-up. We sent the four worms to the department of etiology immediately and they were all morphologically identified as female Thelazia callipaeda. According to that, the patient was diagnosed with human ocular thelaziasis caused by Thelazia callipaeda.

Discussion

Thelaziasis has a worldwide distribution but mainly occurs in eastern and southeastern Asia [2], such as China, India, Korea, Myanmar, Thialand, Japan [3]. There are also some case reports from America, Russia, Italy, France and so on [4]. China probably has the largest number of cases of thelaziasis in the world with more than 600 cases [5]. One of the major etiological agent of human thelaziasis is Thelazia callipaeda, a 8-14mm long white larva, which is mainly transmitted by Amiota okadai - a kind of fruit fly in China [6]. A recent research demonstrated that the Thelazia callipaeda from Europe and Asia should be divided into two separate sub-populations owing to the distinct gene sequences in some regions [7]. The other major causative agent is Thelazia californiensis which is mainly confined to the USA [8]. The main definitive hosts of Thelazia callipaeda are dogs and cats, while humans are occasional and accidental hosts. Drosophilid flies act as the vector host [9]. Thelazia callipaeda can parasitize the ocular tissues of these hosts who suffer from moderate to severe ocular signs and symptoms relating to inflammation stimulation and mechanical injury of the larvae, such as pain, sensation, itching, tearing, photophobia and scars of conjunctiva as this case report.

The transmission can be divided into three parts. First, flies feed on ocular secretions of the definitive host and ingest the first-stage worms

released by adult female nematodes in the conjunctival sac. Second, the first-stage worms carried by the vectors develop to the infective, third-stage worms in vectors' body. Third, when the flies feeds on lacrimal secretions of a new host, the infective worms are then delivered onto the conjunctiva and grow into the adult stage [9].

Human cases are usually associated with poor health and socioeconomic settings, in which domestic and wild animals live in close vicinity with humans. In this case, the patient was not able to bath enough due to the poor sanitation and surrounded by three dogs every day, which almost accounted for his infection. Etiological examination is the key to diagnosis and the treatment is to extract the worms under the induction of topical anesthesia. Although it was difficult to differentiate thelaziasis from allergic conjunctivitis in the past, several DNA markers and complete mitochondrial genomes have been applied in the taxonomy and genetic studies of Thelazia callipaeda these days, such as cox1 gene [10], ITS1 [11] and nad6 gene [12]. After the removal of larvae, follow-up is necessary since the hidden worms are difficult to be removed at once. As for prevention, elimination of fruit flies, strengthening the management of domestic animals and practicing good personal hygiene can be effective.

Authors:

Zhou Sujun – BMED, Dr. Ophthalmology hospital of First Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Address: No. 141, Yiman Street, Nangang District, Harbin 150001, China. E-mail: 2315186458@qq.com.

Zhang Hong – MBBS, PhD, Prof. Ophthalmology hospital of First Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Address: No. 141, Yiman Street, Nangang District, Harbin 150001, China. E-mail: 2315186458@qq.com.

REFERENCES

- 1. Stuckey, E.J. Circumocular Filariasis / Stuckey, E.J.// Br J Ophthalmol 1917 Vol. 1(9) P. 6-542.
- 2. Krishnachary P.S., Human ocular thelaziasis in Karnataka. / Krishnachary P.S. et al. / Indian J Ophthalmol. 2014 Vol. 62(7) P.4-822.
- 3. Yagi, T., Removal of Thelazia callipaeda from the subconjunctival space. / Yagi, T. et al.// Eur J Ophthalmol/ 2007 Vol.17(2) P.8-266.
- Khrustalev A.V., [New evidence for the spread of Thelazia callipaeda in the Far East] / Khrustalev, A.V., M.V. Shaitanov, and I.V. Seredkin.// Med Parazitol (Mosk) 2015 Vol.1 P.8-46.
- 5. Wang, X.L., Two cases of human thelaziasis as confirmed by mitochondrial cox1 sequencing in China. / Wang, X.L. et al. / Pathog Glob Health 2014 Vol.108(6) P. 298-301.
- 6. Wang, Z.X. [An update on the research of human thelaziosis]. / Wang, Z.X et al. // Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi 2006 Vol. 24(4) P. 299-303.
- 7. Zhang, X. Population structure analysis of the neglected parasite Thelazia callipaeda revealed high genetic diversity in Eastern Asia isolates. / Y Zhang, X. et al. // PLoS Negl Trop Dis 2018 Vol. 12(1) e0006165.
- Yang, Y.J. Human Thelaziasis occurrence in Taiwan / Yang, Y.J., T.H. Liag, S.H. Lin, H.C. Chen, S.C. Lai. // Clin Exp Optom 2006 -Vol. 89(1)- P. 4-40.
- Fuentes, I. Thelaziosis in humans, a zoonotic infection, Spain, 2011. / Fuentes, I., I. Montes, J.M. Saugar, S. Latrofa, T. Garate, D. Otranto // Emerg Infect Dis, 2012 -Vol.18(12) P. 5-2073.
- 10. Nguyen V.D. The first human case of Thelazia callipaeda infection in Vietnam. / Nguyen V.D., H.L. Thanh, J.Y. Chai.// Korean J Parasitol 2012 Vol. 50(3) P. 3 221.
- 11. Otranto D. Molecular characterization of the first internal transcribed spacer of ribosomal DNA of the most common species of eyeworms (Thelazioidea: Thelazio). / Otranto, D, D. Traversa. // J Parasitol 2004 Vol.90(1) P. 8-185.
- 12. Zhang X., Morphological and Mitochondrial Genomic Characterization of Eyeworms (Thelazia callipaeda) from Clinical Cases in Central China. / Zhang X. et al.// Front Microbiol 2017- Vol. 8- P.1335.

УДК 615.322:615.015 © Коллектив авторов, 2017

Л.В. Иванцова, О.Л. Блинова, А.А. Гилева, В.Д. Белоногова

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРСИКА ОБЫКНОВЕННОГО ЛИСТЬЕВ

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

Расширение исследований по изысканию источников для получения новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов растительного происхождения является актуальной задачей. Одним из перспективных видов лекарственного растительного сырья являются листья персика обыкновенного. Они богаты растительными веществами фенольной структуры, которые оказывают противоопухолевое, желчегонное, капилляроукрепляющее, антиоксидантное и иммуномоделирующее действие, и являются перспективным сырьем для введения в научную медицину.

В статье представлены результаты морфолого-анатомического и фитохимического исследований листьев персика обыкновенного. Обнаружены значимые диагностические анатомические признаки: парацитный тип устьичного аппарата, простые толстостенные одно- и двухклеточные волоски, расположенные по краю листа и простые одноклеточные тонкостенные волоски, встречающиеся по жилкам нижней стороны листа; друзы и призматические кристаллы оксалата кальция.

Проведен качественный химический и хроматографический анализы листьев персика обыкновенного. Обнаружено наличие флавоноидов, дубильных веществ, алкалоидов и кумаринов.

Ключевые слова: персик обыкновенный, анатомия, морфология, качественные реакции.

L.V. Ivantsova, O.L. Blinova, A.A. Gileva, V.D. Belonogova PHARMACOGNOSY QUALITY RESEARCH OF PEACH LEAVES

Extension of research to find sources to produce new effective and safe drugs of plant origin is an urgent task. One of the perspective kinds of medicinal plants are leaves of peach. They are rich in plant substances of phenolic structure, which have antitumor, choleretic, capillary strengthening, antioxidant and immunomodulating action and are a promising raw material for the introduction into scientific medicine.

The article presents the results of morphological-anatomical and phytochemical studies of leaves of peach. The study found significant diagnostic anatomical characteristics: paracytic type of stomatal apparatus, simple thick-walled one- and two-celled hairs, located at the edge of the leave and a simple single-celled thin-walled hairs along the veins of the lower side of the leave; druses and prismatic crystals of calcium oxalate.

A qualitative chemical and chromatographic analysis of peach leaves has been carried out. The study discovered the presence of flavonoids, tannins, alkaloids and coumarins.

Key words: peach, anatomy, morphology, qualitative reactions.

Расширение исследований по изысканию источников для получения новых эффективных безопасных лекарственных препаратов растительного происхождения является актуальной задачей. Одним из перспективных видов лекарственного растительного сырья являются персика обыкновенного листья - Persicae vulgaris folia. Персик обыкновенный (Persica vulgaris Mill. = Prunus persica L.) относится семейству Розоцветные Rosaceae, подсемейству сливовые - Prunoideae. В диком виде персик обыкновенный встречается в Северном и Центральном Китае, Индии, в России культивируется на Кавказе [2].

Персик обыкновенный – ценное пищевое растение, плоды которого богаты витаминами, пектинами, микро- и макроэлементами, а его семена персика являются источником получения жирного масла [5].

Листья персика богаты растительными веществами фенольной структуры, такими как флавоноиды, которые оказывают противоопухолевое, желчегонное, капилляроукрепляющее, антиоксидантное и иммуномоделирующее действие и являются перспективным сырьем для введения в научную медицину [3].

Контроль качества лекарственного растительного сырья подразумевает определение подлинности по морфологическим, анатомическим признакам, качественным химическим реакциям.

Цель исследования — проведение микроскопического анализа с целью установления значимых диагностических анатомических признаков, а также определение преобладающих групп биологически активных веществ в листьях персика обыкновенного.

Материал и методы

Объектом исследования являлись листья персика обыкновенного, собранные в окрестностях г. Майкопа Краснодарского края. Анатомические признаки изучали на микроскопе «Биомед 6» при увеличении окуляра 640х, 160х. Микрофотографии выполняли цифровой камерой «DCM 510» в програм-

ме Scope Photo. Микропрепараты листа готовили по фармакопейным методикам [1,4].

Качественный химический анализ на основные группы биологически активных веществ проводили по общепринятым методикам. Наличие флавоноидов в листьях персика устанавливали с помощью качественных реакций – цианидиновой пробы (проба Синода), реакций с 2% спиртовым раствором алюминия хлорида, с 10% раствором натрия гидроксида. Наличие кумаринов в сырье устанавливали по специфической реакции «лактонная проба». Дубильные вещества обнаруживали по специфической реакции с 1% раствором желатина, а также по реакции с раствором железа(III) аммония сульфата. Наличие сапонинов определяли по реакции пенообразования. Обнаружение алкалоидов проводили по реакции с общеалкалоидными осадительными реактивами (Вагнера, Драгендорфа, пикриновой кислотой) [3,5].

Для проведения хроматографического анализа использовали бумагу марки «С» – средняя и систему растворителей бутанолуксусная кислота-вода (4:1:2). Хроматограммы высушивали на воздухе и просматривали в УФ-свете [5]. В качестве стандартных образцов использовали рутин, апигенин, кверцетин, цинарозид.

Результаты и обсуждение

При рассмотрении препарата листа персика в растворе хлоралгидрата, видны клетки эпидермы с прямыми стенками как с верхней, так и с нижней стороны, покрытые морщинистой кутикулой (рис. 1).

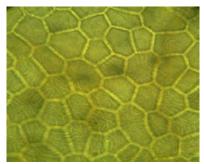


Рис. 1. Эпидерма листа с морщинистой кутикулой (×640)

Устьица находятся преимущественно на нижней стороне листа, окружены двумя околоустьичными клетками, расположенными параллельно устьичной щели (парацитный тип) (рис. 2). По краю листа расположены простые одно-, и двухклеточные волоски, покрытые толстым слоем кутикулы (рис. 3). С нижней стороны листа по жилкам встречаются простые тонкостенные одноклеточные волоски (рис. 4).

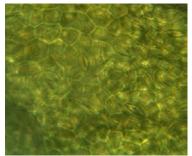


Рис. 2. Парацитный тип устьичного аппарата (×640)

На поперечном срезе листьев видны главная жилка и столбчатый мезофилл (рис. 5), расположенный под верхней эпидермой листа, и рыхлый мезофилл под нижней эпидермой, что свидетельствует о дорсовентральном типе строения.



Рис. 3. Простой толстостенный волосок по краю листа (×640)

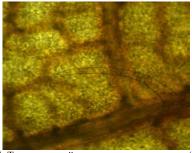


Рис. 4. Тонкостенный волосок по жилке листа (×160)

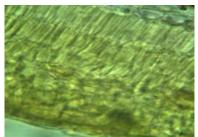


Рис. 5. Мезофилл листа (×640)

При рассмотрении жилки под эпидермой наблюдается рыхлая колленхима, в центральной части сосредоточен закрытый коллатеральный пучок (рис. 6). Ассимиляционная ткань, окружающая главную жилку, содержит большое количество друз оксалата кальция.

В мезофилле листа, кроме друз, содержатся одиночные призматические кристаллы оксалата кальция (рис.7, 8).

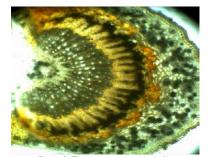


Рис. 6. Главная жилка (×160)

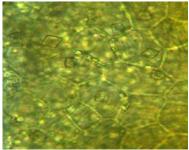


Рис. 7. Одиночные кристаллы оксалата кальция (×640)

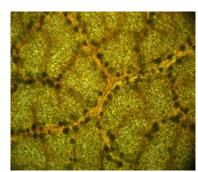


Рис. 8. Друзы оксалата кальция (×160)

Результаты проведенных качественных реакций, доказывающих присутствие в листьях персика биологически активных веществ, представлены в таблице.

Присутствие флавоноидов в сырье подтверждали также методом восходящей бумажной хроматографии. В качестве стандартных образцов использовали стандартные образцы рутина, апигенина, кверцетина, цинарозида.

В результате анализа на хроматограммах установлено присутствие 5 зон абсорбции с голубой, коричневой и темно-зеленой флуоресценциями, имеющих значения R_f , соответствующие R_f стандартных образцов кверцетина, апигенина и рутина (рис. 9) [3,5].

Результаты качественных реакций, подтверждающие присутствие в листьях персика основных групп БАВ

Реактив	Группа биологически активных веществ				
	флавоноиды	дубильные вещества	алкалоиды	кумарины	сапонины
2% сп. раствор алюминия хлорида	+				
Цианидиновая проба	+				
10% раствор натрия гидроксида	+				
Раствор железа(III) аммония сульфат	+	+			
1% раствор желатина		+			
Реактив Драгендорфа			+		
Раствор пикриновой кислоты			+		
Реактив Вагнера			+		
Лактонная проба				+	
Реакция пенообразования					-

Примечание. «+» - реакция положительная; «-» - реакция отрицательная.

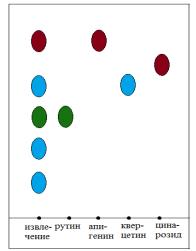


Рис. 9. Схема хроматограммы извлечения из листьев персика обыкновенного в системе бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:2)

Выводы

Таким образом, в результате проведенного исследования изучены анатомические признаки листьев персика обыкновенного и обнаружены значимые диагностические анатомические признаки: парацитный тип устьичного аппарата, простые толстостенные одно- и двухклеточные волоски, расположенные по краю листа и простые одноклеточные тонкостенные волоски, встречающиеся по жилкам нижней стороны листа; друзы и призматические кристаллы оксалата кальция.

Результаты проведенного качественного химического и хроматографического анализов листьев персика обыкновенного показали присутствие в них флавоноидов, дубильных веществ, алкалоидов и кумаринов.

Сведения об авторах статьи:

Иванцова Любовь Викторовна – аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2.

Блинова Ольга Леонидовна – к. фарм. н., доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2.

Гилева Ангелина Александровна – к. фарм. н., доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2.

Белоногова Валентина Д**митриевна** – д. фарм. н., профессор, зав. кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. E-mail: belonogova@pfa.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание(в 3 тт.) [Электронный ресурс]. 2015. Режим доступа: http://femb.ru. (дата обращения: 04.11.2016).
- 2. Перспективы использования персика обыкновенного в современной медицине / Г. Ф. Наврузова [и др.] // Клінічна фармація: 20 років в Україні : матеріали нац. конгр., Харків, 21-22 берез. 2013 р. Харьков, 2013. С. 172.
- 3. Природные флавоноиды / Д.Ю. Корулькин [и др.] Новосибирск: Гео, 2007. 232 с.
- 4. Самылина, И.А. Фармакогнозия. Атлас: учебное пособие: в 2-х томах / И.А. Самылина, О.Г. Аносова М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. Т.1. 192 с.
- Химический анализ биологически активных веществ лекарственного растительного сырья и продуктов животного происхождения / под ред. Г.И. Олешко. – Пермь, 2013. - 335 с.

УДК 616.62-089 © Коллектив авторов, 2017

А.Г. Резниченко 1 , О.Ю. Долгих 1 , А.В. Амосов 2 , Ю.Л. Демидко 2 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАХОВОЙ ГРЫЖИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

 1 МБУЗ «Городская больница № 5», г. Сочи

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, г. Москва

В клинической практике грыжи мочевого пузыря – достаточно редкое явление. По данным разных авторов, частота их колеблется от 1,1 до 6,34 %.

В статье описан клинический случай диагностики и хирургического лечения паховой грыжи дивертикула мочевого пузыря. Проведенная в предоперационном периоде клиническая диагностика, дополненная визуализирующими методам диагностики, не позволила определить истинную природу патологического образования. И только диагностические пособия, проведенные интраоперационно и в ближайшем послеоперационном периоде, дали возможность уточнить структуру образования.

Ключевые слова: паховая грыжа, дивертикул мочевого пузыря.

A.G. Reznichenko, O.U. Dolgikh, A.V. Amosov, Yu.L. Demidko SURGICAL TREATMENT OF INGUINAL HERNIA OF URINARY BLADDER

Hernia of urinary bladder is a rather rare phenomenon in clinical practice. According to different authors, their frequency varies from 1.1 to 6.34%.

The article describes a case of management of inguinal hernia, containing diverticulum of urinary bladder. Clinical diagnostics, performed in the preoperative period, supplemented by visualizing methods of diagnostics did not allow to identify the heart of the matter of pathological formations. And only diagnostic actions, executed during and after operations, made it possible to clarify the structure of the described process.

Key words: inguinal hernia, diverticulum of urinary bladder.

В клинической практике грыжи мочевого пузыря — достаточно редкое явление. По данным разных авторов, частота их колеблется от 1,1 (Н. Eggenberger) до 6,34% (В.Р. Брайцев), причем рост их числа является результатом сильного искусственного вытягивания грыжевого мешка вместе с мочевым пузырем во время операции, в связи с этим они получили название «искусственных» или «операционных» грыж мочевого пузыря [1,3,5].

По анатомическим соотношениям грыжевой части мочевого пузыря и грыжевого мешка различают 3 вида скользящих грыж мочевого пузыря: интраперитонеальные (cystocele intraperitoneale), параперитонеальные (cystocele paraperitoneale) и экстраперитонеальные (cystocele extraperitoneale).

А.П. Крымов, опираясь на данные о грыжах мочевого пузыря, приведенные L. Imbert (10 экстраперитонеальных, 26 параперитонеальных, 4 интраперитонеальных) и G. Lotheissen (69 экстраперитонеальных, 24 параперитонеальных, 6 интраперитонеальных), отмечает, что разногласия в числовых показателях объясняются тем, что на самом деле у большей части экстраперитонеальных грыж мочевого пузыря имеется различной выраженности грыжевой мешок, что необходимо учитывать в идентификации самой грыжи [2]. Данные L. Imbert необходимо считать более точными, так как параперитонеальных грыж всегда больше.

Пахово-мошоночная грыжа, грыжевым содержимым которой является дивертикул

мочевого пузыря, ещё более редкое явление. К 2012 г. в англоязычной литературе описано 19 случаев этой патологии [3]. Другие авторы [4,5,7,11,12] сообщают, что частота дивертикула мочевого пузыря колеблется от 1 до 4%. Такая разница в статистических показателях может объясняться разночтением самого понятия «дивертикул мочевого пузыря».

Так, отечественные авторы [2,3,6] считают дивертикулами мочевого пузыря мешковидное выпячивание его стенки и разделяют их на истинные и ложные в зависимости от того, являются ли стенкой дивертикула все слои мочевого пузыря или только его слизистая.

Зарубежные авторы [8-10,14,15] утверждают, что дивертикул мочевого пузыря — это выпячивание только слизистой через его гипертрофированные мышечные волокна.

В качестве доказательства сложности диагностики указанной патологии приводим следующее наблюдение.

Клинический случай. Пациент В., 58 лет, 13.07.15 поступил в Городскую больницу № 5 в порядке самообращения с жалобами на периодически учащенное, затрудненное, болезненное мочеиспускание, улучшающееся при давлении на «опухоль» в правой паховой области, и на периодические императивные позывы на мочеиспускание. Заболел за 1 год до поступления в стационар, когда заметил «опухоль» в правой паховой области. Позже присоединились дизурические явления, а сама «опухоль», медленно увеличиваясь в размерах, стала при-

чинять боли при физических нагрузках и задержках с мочеиспусканиями. Занимался самолечением, которое не имело эффекта.

Общее состояние больного относительно удовлетворительное. Индекс массы тела (ИМТ) составил 25,9 кг/м². Живот асимметричен, неправильной формы за счет грыжевого выпячивания в правой паховой области, увеличивающегося в вертикальном положении больного, и при натуживании. При поверхностной пальпации правой паховой области под кожей в проекции пахового канала определяется опухолевидное образование яйцевидной формы размерами 8×2,5×2,5 см, гладко-эластичной консистенции, подвижное, малоболезненное (впоследствии, во время операции грыжесечения указанное образование удалено, которое согласно результатам гистологического исследования являлось липомой). При глубокой пальпации определяется грыжевое выпячивание округлой формы размерами 12×9×7 см, гладко-эластичной консистенции, малоболезненное, частично вправляемое в брюшную полость. Симптом «кашлевого толчка» положительный. При перкуссии грыжевого выпячивания определяется низкий тимпанит, а при его аускультации определяется перистальтика кишечника.

При пальцевом ректальном исследовании (ПРИ) установлено: предстательная железа округлой формы, 4,5 см, гладкоэластичной консистенции, малоболезненная, междолевая борозда ровная сглажена. Индекс по шкале IPSS составил 19 баллов.

Показатели общеклинических анализов находились в пределах нормы. Уровень общего простатспецифического антигена (ПСА) в крови составил 1,44 нг/мл, свободного -0,38 нг/мл.

При УЗИ объем мочевого пузыря был \leq 160 мл на фоне применения спазмолитиков, контуры его четкие, толщина стенки 7 мм, дополнительных образований в полости мочевого пузыря не определялось; объем предстательной железы составил 33,3 см³, её контуры четкие, структура однородная; объем остаточной мочи \leq 15 мл.

При восходящей цистографии патологических изменений в виде деформаций или конкрементов мочевого пузыря не выявлено (рис. 1).

При цистоскопии, проведенной под местным обезболиванием, установлено, что слизистая мочевого пузыря складчатая, розовая; устья мочеточников расположены симметрично; дополнительных образований на стенке мочевого пузыря и в его полости не выявлено.



Рис. 1. Цистограмма больного В. от 15.07. 15. Патологических изменений в виде деформаций или конкрементов мочевого пузыря не выявлено

Больному была проведена операция под спинно-мозговой анестезией. После вскрытия пахового канала выявлен грыжевой мешок размерами 11×8×6 см, своей шейкой расположенный во внутреннем отверстии пахового канала. При вскрытии грыжевого мешка грыжевым содержимым оказались петли тонкой кишки, которые были свободно вправлены в брюшную полость. Грыжевой мешок был прошит у шейки, перевязан и отсечен. При дальнейшей ревизии содержимого пахового канала под липомой семенного канатика в проекции медиальной паховой ямки определяется грыжевое выпячивание округлой формы размером 3 см, покрытое предбрющинной жировой клетчаткой, плотноэластичной консистенции, не вправляемое в брюшную полость. После удаления предбрюшинного жира (околопузырной клетчатки) стал определяться грыжевой мешок толщиной ≥6 мм, а при попытке вскрытия его стала прослеживаться мышечная ткань трабекулярного строения. Интраоперационно произведена катетеризация мочевого пузыря и при наполнении его более чем на 250 мл указанное образование стало увеличиваться в размерах (рис. 2).



Рис. 2. Вид операционной раны: в центре дивертикул мочевого пузыря

После полного опорожнения мочевого пузыря указанное грыжевое выпячивание с трудом было вправлено в брюшную полость. Операция закончена пластикой пахового канала по Постемпскому—Бассини. С целью профилакти-

ки возможных осложнений в послеоперационном периоде проводилась постоянная катетеризация мочевого пузыря катетером Фолея. Перед удалением катетера на 8-е сутки была произведена контрольная цистография с наполнением мочевого пузыря 205 мл раствора урографина. На цистограмме определяется дополнительная тень полукруглой формы, сливающаяся с тенью мочевого пузыря (дивертикул) (рис. 3). После удаления катетера мочеиспускание у больного свободное, хорошей струей.



Рис. 3. Цистограмма больного В. от 22.07.2015. Определяется дивертикул мочевого пузыря

При контрольном УЗИ на 8-е сутки после операции определяется неровность контуров правой стенки мочевого пузыря, количество остаточной мочи составило ≤15 мл.

Результаты общего анализа мочи больного, произведенного за сутки до удаления катетера, показали наличие лейкоцитов (4-5-6 в поле зрения) и эритроцитов (до 50 в поле зрения).

Согласно классификации Н.И. Кукуджанова [1] в данном случае наблюдалась комбинированная паховая грыжа, при которой из латеральной паховой ямки исходит обычная косая паховая грыжа, а из медиальной паховой ямки — экстраперитонеальная скользящая прямая грыжа мочевого пузыря (дивертикул).

Субъективная симптоматика, а именно дизурические явления, двухмоментный принцип опорожнения мочевого пузыря, заставила заподозрить у больного скользящую грыжу мочевого пузыря. Однако результаты проведенных дополнительных методов исследования, которые предлагают как отечественные, так и зарубежные авторы [6]: УЗИ мочевого пузыря, ретроградная цистография, цистоскопия, — не позволили установить точный диагноз до операции, что, на наш взгляд, объясняется несколькими причинами.

Во-первых, индивидуальная емкость мочевого пузыря, о которой пишут А. Тато и соавторы [12], у наблюдаемого больного была достаточно маленькой (160 мл), что не

позволило до операции наполнить мочевой пузырь так, чтобы была заполнена для визуализации его грыжевая часть.

Во-вторых, размеры грыжевого выпячивания (2 см) и его достаточно узкая шейка, о чем свидетельствуют трудности вправления грыжи, возможно, «смазали» цистоскопическую картину.

В-третьих, длительное ношение грыжи, невозможность полного вправления её из-за перифокального воспаления и из-за рубцовых изменений вызвали сужение шейки грыжи, что также затруднило визуализацию.

В-четвёртых, возможно, у больного имеются признаки гиперактивного мочевого пузыря [10,11], так как в послеоперационном периоде имелся отчетливый положительный ответ на применение М-холинолитиков. В то же время нейровегетативная блокада, примененная во время операции при спинномозговой анестезии, позволила наполнить мочевой пузырь больше его индивидуальной емкости, соответственно, искусственно увеличив объем грыжевой части мочевого пузыря.

Другие высокотехнологичные методы диагностики, позволяющие диагностировать грыжи мочевого пузыря, о которых пишут иностранные авторы: компьютерная томография [6,13], магнитно-резонансная томография [14], сцинтиграфия [16], позитронно-эмиссионная томография [15], – нами по техническим и экономическим причинам не применялись.

Как уже было сказано, примененная спинно-мозговая анестезия, позволившая увеличить индивидуальный объём мочевого пузыря, в сомнительных случаях может быть применена во время цистоскопии для более точной визуализации при данной патологии.

Таким образом, грыжи мочевого пузыря достаточно сложны для диагностики. Частота их распознавания невелика и не превышает в среднем 7-10% [1]. Такая частота диагностируемых грыж мочевого пузыря объясняется, с одной стороны, недостаточно собранным анамнезом, а с другой – в большинстве случаев отсутствием патогномоничных симптомов, особенно при грыжах малых размеров.

В то же время во время операции грыжи мочевого пузыря диагностируются в среднем в 40% случаев. Таким образом, более чем в половине случаев они не распознаются, и при оперативном вмешательстве происходит ранение мочевого пузыря.

Указанные цифры и факты говорят о необходимости скрупулезного подхода к диагностике и лечению данной патологии.

Сведения об авторах статьи:

Резниченко Анатолий Григорьевич – врач-хирург хирургического отделения МБУЗ ГБ № 5. Адрес: 354207, г. Сочи, ул. Армавирская, 145 А. E-mail: shenichirime@mail.ru.

Долгих Олег Юрьевич – гл. врач МБУЗ ГБ №5. Адрес: 354207, г. Сочи, ул. Армавирская, 145A. E-mail: helpass@yandex.ru.

Амосов Александр Валентинович – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр.4. E-mail: amosov-av@yandex.ru.

Демидко Юрий Леонидович – д.м.н., врач-уролог клиники урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр.4. E-mail: demidko1@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Аляев Ю.Г. Расстройства мочеиспускания / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, З.К. Гаджиева М.: Литтерра, 2006. 208 с.
- 2. Крымов, А.П. Учение о грыжах. Л.: Практическая медицина, 1929. 551 с.
- 3. Кукуджанов, Н.И. Паховые грыжи. М.: Медицина, 1969. 440 с.
- 4. Мазо, Е.Б. Гиперактивный мочевой пузырь / Е.Б. Мазо, Г.Г. Кривобородов. М.: Вече, 2003. 160 с.
- 5. Урология по Дональду Смиту / под ред. Э. Танаго, Дж. Маканинча. М.: Практика, 2005. 811 с.
- 6. Урология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 608 с.
- 7. Bilateral Obstructive Uropathy Secondary to Giant Periureteral Diverticulum /Alberto Hernando Arteche [et al.] // Case Reports in Urology. 2013. Vol. 13. P. 1-4. Article ID 747412.
- Inguinal Herniation of the Urinary Bladder Presenting as Recurrent Urinary Retention / Amit Frenkel [et al.]// Case Rep. Surg. 2015. Vol. 5. – P. 1-3.
- Chidambaram Natrajan Balasubramanian Harisankar. Incidentally detected vesico- inguinal hernia on fluoro-deoxy glucose positron emission tomography-computed tomography / Chidambaram Natrajan Balasubramanian Harisankar // Indian J. Nucl. Med. – 2013. – Vol. 28(2). – P. 127-128.
- 10. Computerised tomographic appearance of hernias of the bladder / B.A. Izes [et al.] // J Urol. 1993. Vol. 149. P. 1002-1005.
- 11. Massive inguinoscrotal bladder hernia / J. Westera [et al.] // Journal of Surgical Case Reports. 2012. Issue 5. P. 1-3.
- 12. Shagos, G.S. Incidentally detected bladder hernia / G.S. Shagos, S. Padma, P. Shanmuga Sundaram. // Iran J. Nucl. Med. 2012. Vol. 20, No 2. P. 34-36.
- 13. An inguinal bladder diverticulum. Case report of a rare finding in a recurrent inguinal hernia / S. Manfredelli [et al.] // Ann Ital Chir. 2012. Vol. 2. P. 1-4.
- 14. Urological findings in inguinal hernias: a case report and review of the literature / M.T. Oruç [et al.] // Hernia. 2004. Vol. 8(1). P. 76-79.
- 15. Postoperative Bladder Catheterization Based on Individual Bladder Capacity / A. Tammo Brouwer [et al.] // A Randomized Trial Anesthesiology. 2015. Vol.122. P. 46-54.

УДК 618.15-002.2 © Коллектив авторов, 2018

3.А. Муртазина, А.Г. Ящук, А.В. Масленников, П.А. Берг, Э.А. Берг ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Целью исследования явилась разработка эффективного метода профилактики рецидивов бактериального вагиноза на основе оценки восстановления кислотопродуцирующей функции микрофлоры влагалища с применением аппаратной топографической рН-метрии. Женщинам контрольной группы (n=70) проводилась стандартная профилактика, включавшая применение вагинальных суппозиториев с молочной кислотой по 100 мг 2 раза в неделю в течение 6 месяцев, пациенткам основной группы (n=66) - схема профилактики, включающая циклическое назначение пре- и пробиотиков до момента восстановления нормальных показателей вагинальной микробиоты. Рецидив бактериального вагиноза у женщин основной группы произошёл в 18,6%, контрольной – в 58,6% случаев Таким образом, доказана эффективность предложенного метода профилактики бактериального вагиноза, основанного на восстановлении значений рН влагалища в границах значений «пространственной карты влагалищной рН при нормоценозе».

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, дисбиоз влагалища, рН влагалища, профилактика.

Z.A. Murtazina, A.G. Yashchuk, A.V. Maslennikov, P.A. Berg, E.A. Berg OPTIMIZATION OF PREVENTIVE MEASURES FOR BACTERIAL VAGINOSIS

The aim of the study was the development of an effective method for the prevention of bacterial vaginosis recurrences based on an assessment of the restoration of the acid-producing function of the vaginal microflora using hardware topographic pH-metry. Women of the control group (n=70) underwent standard prophylaxis including application of vaginal suppositories with lactic acid 100 mg twice a week for 6 months, patients of the main group (n=66) - a preventive regimen including cyclic prescription of preand probiotics until the recovery of normal vaginal microbiota. Recurrence of bacterial vaginosis in women of the main group occurred in 18.6% of cases, in control - in 58.6%. Thus, the effectiveness of the proposed method for the prevention of bacterial vaginosis based on the restoration of pH values of the vagina within the range of the «spatial map of the vaginal pH in normocenosis» has been proved.

Key words: bacterial vaginosis, vaginal dysbiosis, vaginal pH, prophylaxis.

Бактериальный вагиноз (БВ) – одно из самых распространённых заболеваний половых путей женщин – встречается у 7-70% женщин репродуктивного возраста, причём у 15-30%

женщин он протекает без выраженной клинической симптоматики [1,2]. БВ повышает риск развития широкого спектра генитальных, акушерских и экстрагенитальных осложнений [3].

Ключевым звеном в развитии дисбиоза влагалища является понижение кислотности вагинальной среды, возникающее в связи со снижением образования молочной кислоты в результате уменьшения содержания в вагинальной микробиоте Lactobacillus acidophilus и увеличения форм лактобактерий, продуцирующих мало или не продуцирующих совсем метаболиты, нормализующие уровень рН влагалища [4]. Процесс, ведущий к дисбиозу влагалища и развитию БВ, начинается даже при отсутствии клинических проявлений БВ и превалировании бактерий Lactobacillus spp. в видовом составе вагинальной среды [5,6]. В связи с этим всё чаще для определения групп риска среди пациентов по развитию дисбиоза влагалища и ранней его диагностики используются методики, позволяющие оценить кислотность вагинальной среды. Важно подчеркнуть, что биоплёнки, содержащие формы Lactobacillus spp., не образующие лактат и перекись, могут располагаться не только в заднем своде влагалища, но и иметь иную топографию, в связи с чем замерять уровень рН вагинальной среды целесообразно в нескольких точках. В частности, ранее нами был предложен метод аппаратной топографической рН - метрии влагалища (АТПМ) в 6 точках [7].

В настоящее время мировым сообществом признана двухэтапная схема лечения бактериального вагиноза, согласно которой на первом этапе проводят местную антибактериальную терапию антианаэробными препаратами с целью уничтожения патогенной микрофлоры, а на втором этапе применяют пре- и пробиотики с целью восстановления нормальной молочнокислой микрофлоры влагалища [8]. При этом длительность такой терапии устанавливается эмпирически. Такой подход не обеспечивает 100% успеха в снижении частоты рецидивов БВ. Использование стандартных схем лечения обеспечивает клиническую эффективность, приближающуюся к 80%, но уже в течение 6-12 месяцев у более чем 50% женщин отмечается рецидив заболевания, который связывают с отсутствием полной нормализации состава вагинальной микрофлоры и прежде всего с недостаточным восстановлением содержания в ней Lactobacillus acidophilus, что приводит к функциональной неполноценности вагинальной микробиоты, неспособной самостоятельно поддерживать оптимальный уровень рН. Таким образом, имеющиеся стратегии лечения БВ, включающие стандартные схемы терапии, не позволяют в 100% случаев достичь устойчивого безрецидивного выздоровления [9].

Учитывая всё вышесказанное, целью нашей работы явилась разработка эффективного метода профилактики рецидивов бактериального вагиноза на основе оценки степени восстановления кислотопродуцирующей функции микрофлоры влагалища после завершения лечебно — профилактических мероприятий.

Материал и методы

В ранее опубликованных исследованиях мы указывали на клиническую значимость процедуры аппаратной топографической рНметрии влагалища в оценке состояния вагинальной микрофлоры. В частности, была установлена клиническая значимость построения «пространственных карт pH-метрии влагалища», благодаря которым определялось состояние рН, характерное или не характерное для нормоценоза (рис. 1). При регистрации смещения границ индивидуальной «пространственной карты pH-метрии влагалища» пациентки за пределы «пространственной карты рН-метрии влагалища при нормоценозе» делается заключение об аномальной функции вагинальной микробиоты. В такой ситуации при отсутствии признаков инфекционно-воспалительного процесса в половых путях (по результатам микроскопического исследования отделяемого влагалища и клинических данных) делалось заключение о риске дисбиоза вагинальной среды [6].

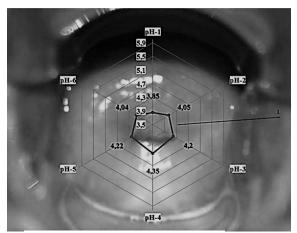


Рис. 1. Проекция «пространственной карты pH-метрии влагалища при нормоценозе» на своды влагалища

Научное исследование было выполнено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России: женских консультациях ГБУЗ МЗ РБ ГКБ №8 и ООО «Медхелп». Предварительно были отобраны пациентки, давшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании и имевшие рецидив бактериального вагиноза, получавшие по этому поводу стандартную терапию, включаю-

щую клиндамицин 100 мг суппозитории вагинальные 1 р/сут в течение 3 дней, в сочетании с терапией препаратом, содержащим аскорбиновую кислоту для вагинального применения. Всем женщинам, лечение которых было признано клинически эффективным, была проведена аппаратная топографическая рН-метрии влагалища (АТПМ). Пациентки, чьи «пространственные карты pH-метрии влагалища» не соответствовали таковым при нормоценозе (n=136), вошли в исследование и случайным образом были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 70 женщин, которым проводилась стандартная противорецидивная терапия, включавшая применение вагинальных суппозиториев с молочной кислотой по 100 мг 2 раза в неделю в течение 6 месяцев [10]. После завершения профилактических мероприятий наблюдение за пациентками осуществлялось на протяжении 6 месяцев. Во 2-ю группу вошли 66 женщин. В указанной группе противорецидивное лечение представляло собой циклическое назначение препаратов, целью которых было восстановление нормальных значений рН влагалища (по результатам АТПМ):

В 1-й день после прекращения менструального кровотечения — 1 таблетка препарата, содержащего 250 мг аскорбиновой кислоты, вагинально.

Во 2-8-й дни после прекращения менструального кровотечения – препарат лактобактерий (L. casei rhamnosus Doderleini) - по 1 капсуле вагинально утром и вечером.

В 9-13-й дни после прекращения менструального кровотечения - 1 таблетка препарата, содержащего 250 мг аскорбиновой кислоты, вагинально.

Оставшиеся до окончания менструального цикла дни пациентка никакую терапию не получала. В первый день после окончания менструального кровотечения следующего менструального цикла пациентке проводилась АТПМ вагинальной среды в 6 точках. При наличии отклонения рН хотя бы по одной из осей за пределы границ «пространственной карты рН-метрии влагалища в норме» назначался повторный курс профилактических мероприятий по указанной выше схеме до нормализации состояния вагинального рН.

Пациентки, 1- и 2-й групп на протяжении 6 месяцев после завершения профилактических мероприятий подвергались ежемесячному контролю состояния вагинального здоровья, для чего им в первый - третий дни после окончания менструального кровотечения проводился гинекологический осмотр, включавший осмотр в зеркалах, аминный тест, ап-

паратную топографическую рН-метрию влагалища, бимануальное вагинальное исследование, взятие материала для микроскопического исследования.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программного пакета Statistica 6,0. Для описания центральной тенденции данных предпочтение было отдано медиане (Ме), которая позволяет исключить статистические ошибки, связанные с отсутствием нормального (Гауссова) распределения в выборке, а для выражения меры вариабельности по той же причине использовались квартили (25 и 75). Для анализа соотношения средних величин использовался U-тест по методу Манна-Уитни. Для сравнения независимых категоральных дискретных переменных использовался хи-квадрат (χ^2) тест Пирсона, для небольших групп - тест Фишера. Ранговый коэффициент корреляции по Спирмену использовался для выявления корреляции между переменными с оценкой достоверности различий путём вычисления вероятности ошибки р. Традиционно достоверность при р<0,05 оценивалась как значимая, при р<0,01 – как очень значимая, при вероятности ошибки р<0,001 – как максимально значимая.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 29,16±5,95 года.

У 55 (78,6%) женщин 1-й группы после завершения противорецидивных мероприятий на контрольном приеме при проведении АТПМ было зафиксировано отклонение вагинальной рН от нормы хотя бы в одной точке, рецидив БВ среди этих пациенток наблюдался у 40 (72,7%) женщин, в то время как среди женщин без отклонений рН вагинальной среды от нормы рецидив БВ наступил у 1 (6,7%) пациентки (р<0,05). Таким образом, сохранение аномальных значений рН влагалища по результатам АПТМ в нашем исследовании было ассоциировано с высокой частотой случаев рецидива бактериального вагиноза.

Рецидив БВ в течение 1 месяца после завершения профилактических мероприятий в 1-й группе был диагностирован у 18 (25,7%) женщин, в период от 1 до 3 месяцев после лечения – у 14 (10,3%), в период от 3 месяцев до полугода – у 9 (12,9%) пациенток. Таким образом, рецидив бактериального вагиноза наступил у 58,6% женщин 1-й группы. В 55,0% случаев у женщин с рецидивом БВ были подтверждены все 4 критерия Амселя; у 40,0% пациенток были подтверждены наличие «ключевых» клеток, положительный аминный тест и повышение влагалищной рН в заднем

своде до значений >4,5; у 5,0% женщин присутствовали обильные выделения с неприятным запахом, «ключевые» клетки во влагалищном мазке и смещение рН в щелочную сторону в заднем своде влагалища. За время наблюдения у 2 пациенток был диагностирован неспецифический вагинит.

Пациентки 2-й группы после завершения профилактических мероприятий имели значения рН вагинальной среды в пределах границ «пространственной карты pH-метрии влагалища в норме». Из них в течение месяца после завершения профилактических мероприятий БВ был диагностирован у 2 (3,2%) пациенток, в период от 1 до 3 месяцев - у 4 (6,3%), в период от 3 до 6 месяцев – у 6 (9,1%)пациенток. У женщин с рецидивирующим БВ в 100% случаев были подтверждены все 4 критерия Амселя. На рис. 2 представлена «пространственная карта рН-метрии влагалища» пациентки 2-й группы по результатам АПТМ, проводимой в течение полугода, у которой не развился бактериальный вагиноз.

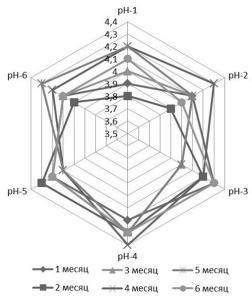


Рис. 2. «Пространственная карта pH-метрии влагалища» женщины 2-й группы исследования

У 21 (31,8%) женщины 2-й группы в течении 6 месяцев после завершения профилактических мероприятий на контрольном приеме при проведении АТПМ было зафиксировано

отклонение вагинальной рН в сравнении с нормой хотя бы в одной точке, при этом среди них рецидив БВ наступил у 11 (52,4%) женщин, в то время как среди женщин без данного отклонения вагинальной среды от нормы рецидив БВ наступил у 1 (4,8%) пациентки (p<0,05).

Таким образом, рецидив бактериального вагиноза после противорецидивного лечения в 1-й группе наблюдался достоверно чаще - у 58,6% женщин по сравнению с женщинами 2й группы, у которых данный показатель составил 18,6% (р=0,0014). При этом рецидив БВ у женщин с отклонением рН влагалища как минимум по одной из осей в сравнении с индивидуальной пространственной картой рН влагалища в норме в течение 6 месяцев после завершения противорецидивных мероприятий регистрировался в 1-й группе у 72,7% пациенток, во 2-й группе – у 52,4%. У женщин, у которых рН влагалища во всех точках по итогам профилактических мероприятий находился в пределах нормы, рецидив БВ наблюдался в 6,7% случаев в 1-й группе и в 4,8% случаев во 2-й группе.

Выводы

Таким образом, эффективным методом профилактики бактериального вагиноза у женщин с аномальными значениями рН вагинальной среды после завершения антибактериального лечения является восстановление значений рН влагалища в границах значений «пространственной карты влагалищной рН при нормоценозе», для чего используется циклическая профилактическая терапия по схеме:

В 1-й день после прекращения менструального кровотечения — 1 таблетка препарата, содержащего 250 мг аскорбиновой кислоты, вагинально.

Во 2-8-й дни после прекращения менструального кровотечения – препарат лактобактерий (L. casei rhamnosus Doderleini) - по 1 капсуле вагинально утром и вечером.

В 9-13-й дни после прекращения менструального кровотечения - 1 таблетка препарата, содержащего 250 мг аскорбиновой кислоты, вагинально.

Сведения об авторах статьи:

Муртазина Зинфира Альбертовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Ящук Альфия Галимовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alfiya-galimovna@mail.ru.

Масленников Антон Васильевич — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mas-anton@yandex.ru.

Берг Полина Андреевна – аспирант кафедры акушерства и гинскологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kovalenko.polina93@yandex.ru.

Берг Эдвард Александрович – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nucleardeer@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Майоров, М.В. Бактериальный вагиноз: практические аспекты этиологии, диагностики и лечения / М.В. Майоров // Медицинские аспекты здоровья женщины. 2014. № 2. С. 55-61.
- 2. Иммуноэндокринные взаимоотношения у беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / А.П. Линник [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 2. С. 4-7.
- Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: особенности течения на современном этапе. Тактика ведения / В.И. Краснопольский [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - № 4. – С. 82-85.
- The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques / RF Lamont [et al.] // BJOG. 2011. - № 118. – C. 533-534.
- Бактериальный вагиноз: связь клинических и микробиологических критериев / З.А. Муртазина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. - № 3. – С. 20-22.
- Офисная диагностика бактериального вагиноза методом аппаратной топографической рН-метрии / З.А. Муртазина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. - № 4. – С. 54-58.
- Бактериальный вагиноз: проблемы ранней диагностики / З.А. Муртазина [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. 2017. – 4. – С.156-161.
- 8. Клиническая оценка эффективности и безопасности местного лечения бактериального вагиноза у беременных женщин / Л.С. Логутова [и др.] // Акушерство и гинекология. 2015. № 10. С. 91-96.
- 9. Клинико-анамнестические факторы риска развития пролапса гениталий у женщин / А.М. Зиганшин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. 2017. № 4. С. 23-26.
- 10. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой [и др.– 2 изд., перераб. и доп. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2017.-C.-417-429.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 577.2: 616/617 © Коллектив авторов, 2017

И.Ф. Гареев 1 , Ш.М. Сафин 1 , Джао Шигуанг 2 , Янг Гуанг 2

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ МИКРОРНК КАК НОВЫЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА СПОНТАННОГО ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ У ЛЮДЕЙ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа
²Харбинский медицинский университет, г. Харбин, Китай

МикроРНК (miRNAs) представляют собой небольшие некодирующие РНК длиной приблизительно 22 нуклеотида, которые играют ключевую роль в регуляции посттранскрипционного гена путем связывания с комплементарными сайтами в 3'-нетранслируемой области посланных РНК. В последнее десятилетие их роль в заболеваниях человека от онкологии до сердечно-сосудистых заболеваний была установлена множеством доказательств. МикроРНК участвуют в факторах риска внутримозгового кровоизлияния, включая гипертонию и атеросклероз. Артериальная гипертензия и атеросклероз церебральных сосудов являются основными факторами спонтанного внутримозгового кровоизлияния поскольку повышенное кровяное давление и атеросклероз могут вызывать образование микроаневризм в небольших мозговых артериях и артериолах, и таким образом повреждать сосудистую стенку, что приводит к кровоизлиянию. К сожалению, роль микроРНК в патофизиологии внутримозгового кровоизлияния была предметом более поздних исследований. Исследования микроРНК в области геморрагического инсульта находятся все еще в зачаточном состоянии, ожидается, что в ближайшие несколько лет появятся значительные открытия, которые могут иметь важные перспективы в клинической работе.

Ключевые слова: МикроРНК, внутримозговое кровоизлияние, артериальная гипертензия, атеросклероз, инсульт.

I.F. Gareev, Sh.M. Safin, Zhao Shiguang, Yang Guang

CIRCULATING MICRORNAS AS NEW POTENTIAL BIOMARKERS FOR EARLY DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE IN HUMANS

MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs of approximately 22 nucleotides, which play a key role in the regulation of post-transcriptional gene by binding to complementary sites in the 3 'untranslated region of the RNA messengers. In the last decade, their role in human diseases, from oncology to cardiovascular diseases, has been established by a lot of evidence. MicroRNAs are involved in the risk factors for intracerebral hemorrhage, including hypertension and atherosclerosis. Hypertension and atherosclerosis of cerebral vessels are major factors for spontaneous intracerebral hemorrhage as high blood pressure and atherosclerosis may cause the formation of microaneurysms in small cerebral arteries and arterioles, and thus damaging the vascular wall, leading to hemorrhage. Unfortunately, the role of microRNA in the pathophysiology of intracerebral hemorrhage was the subject of more recent studies. Since studies of microRNAs in hemorrhagic stroke is still in its infancy, it is expected that in the next few years there will be a significant discovery that may have important perspectives in clinical work.

Key words: microRNA, intracerebral hemorrhage, arterial hypertension, atherosclerosis, stroke.

Геморрагический инсульт – любое спонтанное (нетравматическое) кровоизлияние в полость черепа. Однако термин "геморрагический инсульт" в клинической практике используют, как правило, для обозначения внутримозгового кровоизлияния, обусловленного наиболее распространёнными сосудистыми заболеваниями головного мозга: гипертонической болезнью, атеросклерозом и амилоидной ангиопатией [1].

Гипертензивная гематома возникает в результате проникновения крови из патологически измененной артерии в вещество головного мозга. Небольшие по диаметру артерии, из которых происходит кровоизлияние, расположены в области базальных ядер, таламуса, варолиева моста, а также у поверхности мозга, не имеют развитых анастомозов и являются часто конечными ветвями. Возможности перераспределения крови и адаптации к изменениям гемодинамики у этих артерий минимальны. В связи с этим хроническая ар-

териальная гипертония и атеросклероз приводят к выраженным изменениям стенок артерий. В результате развивающегося липогиалиноза, фибриноидного некроза и истончения мышечного слоя упругость сосудистой стенки уменьшается, а проницаемость увеличивается. Нередко формируются микроаневризмы [2].

Геморрагический инсульт – распространенное тяжелое нейрохирургическое заболевание, представляющее собой острую социальную проблему. Летальность и инвалидизация при этой патологии до настоящего времени остаются высокими как при оперативном вмешательстве, так и при консервативном лечении больного. Средний возраст больных с геморрагическим инсультом составляет 60-65 лет, соотношение мужчин и женщин равно 1,6:1. Риск развития геморрагического инсульта значительно повышается после 55 лет и удваивается с каждым последующим десятилетием. Летальность от геморрагического инсульта достигает 40-50%, а

70-75% выживших становятся инвалидами [3]. Частота геморрагических инсультов в России остается высокой и составляет 40–50 человек на 100 000 населения (около 40 000 кровоизлияний в год). В целом в хирургическом вмешательстве нуждаются около 40% больных с геморрагическим инсультом, в остальных случаях ведение должно быть консервативным [4].

МикроРНК (miRNAs) представляют собой класс высококонсервативных, малых некодирующих РНК с длиной 20-22 нуклеотида [5]. Они являются важными посттранскрипционными регуляторами экспрессии генов или путем ингибирования трансляции мРНК, или для расщепления мРНК [6]. МикроРНК контролируют почти все биологические процессы, такие как пролиферация, дифференцировка, апоптоз и выживание [7,8]. Было продемонстрировано, что экспрессия абберантных микроРНК связана с развитием многих неврологических заболеваний, включая внутримозговое кровоизлияние [9,10]. Zheng и др. глобально профилировали микроРНК здоровых лиц и пациентов, перенесших геморрагический инсульт, а также с перигематомным отеком или без него. Было идентифицировано несколько дифференциально-экспрессированных микроРНК, и объединение этих дифференциально-экспрессируемых микроРНК позволило отличить две группы с чрезвычайно высокой точностью [11]. Уровень экспрессии сыворотки miR-130a был значительно увеличен у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием. Кроме того, высокие уровни miR-130a в сыворотке были положительно коррелированы с выраженностью отека и плохим клиническим исходом геморрагического инсульта.

Биогенез и функция микроРНК

Транскрипция микроРНК-генов и процессинг в ядре

Первым этапом биогенеза микроРНК является транскрипция с ДНК, которая, как правило, осуществляется РНК-полимеразой II, тем же ферментом, который транскрибирует «стандартные» белоккодирующие гены. Более того, очень часто (в большинстве случаев у человека) участки, кодирующие микроРНК, находятся внутри белоккодирующих генов. Таким образом, во многих случаях первичным продуктом может выступать обычная матричная РНК. Однако обычно РНК-транскрипт, служащий предшественником микроРНК, обозначают как pri-miRNA (от англ. primary — первичная, примикроРНК).

МикроРНК чаще закодированы в интронах, но экзонлокализованные микроРНК

также широко распространены. Единственным обязательным критерием является наличие самокомплементарного участка, способного формировать шпильку на транскрибированной РНК. Такая структура примикроРНК еще в ядре распознается и отрезается от остального транскрипта ферментным комплексом, включающим белки Drosha (относится к семейству РНКаз III) и Pasha (от partner of Drosha, DGCR8). В качестве вспомогательных компонентов этого комплекса (называемого также микропроцессором) могут присутствовать хеликазы3 и гетерогенные ядерные рибонуклеопротеиды (hnRNP). Менее распространенным путем является процессинг без участия микропроцессора, т. е. за счет механизма сплайсинга. Это происходит в тех случаях, когда область шпильки совпадает с границами вырезаемого интрона. Результатом процессинга примикроРНК является фрагмент РНК длиной 60-70 нуклеотидов, называемый pre-miRNA (от англ. precursor предшественник, примикроРНК). Этот фрагмент содержит в своем составе двухцепочечный участок: две самокомплементарные области, соединенные петлей (англ. terminal loop), и небольшой одноцепочечный участок на 3'конце. Совокупность этих элементов распознает белок экспортин-5 в комплексе с малой ГТФазой Ran.

Экспорт из ядра и формирование активных комплексов в иитоплазме

После образования комплекса Ran/ГТФ/экспортин-5/примикроРНК происходит его перенос через поры ядерной мембраны в цитоплазму. Здесь после гидролиза ГТФ комплекс распадается с высвобождением молекулы РНК [12]. Экспорт из ядра – важный этап биогенеза микроРНК. Его нарушения приводят к снижению уровня функциональных микроРНК в цитоплазме, что наблюдается, например, в ряде опухолей и опухолевых клеточных линий. В цитоплазме структурные элементы примикроРНК - двухцепочечная шпилька и короткий неспаренный участок на ее конце - распознаются ферментом Dicer. Он имеет в своем составе домен PAZ (распознает неспаренный конец шпильки), двухцепочечный РНК-связывающий домен, хеликазный домен и два домена с активностью РНКазы III. После связывания и правильного позиционирования Dicer на молекуле примикроРНК РНКазные домены вносят два разрыва в РНК возле петли, отрезая ее от шпильки. Образованный двухцепочечный РНК-продукт длиной около 22 нуклеотидов связывается белком Адо2 из семейства

Argonaute. Ago2 сам по себе также обладает эндонуклеазной активностью и в случае некоторых микроРНК может осуществлять процессинг примикроРНК без участия Dicer. Из двух цепей РНК, образовавшихся после отщепления петли, только одна (называемая ведущей, guide strand) остается связанной с Ago2, в то время как другая («пассажирская», passenger strand) диссоциирует от комплекса и, как правило, деградирует. Выбор ведущей цепи определяется структурой самого дуплекса: большую вероятность остаться в комплексе с Ago2 имеет цепь, несущая неспаренный участок на своем 5'-конце. Комплекс Ago2 с единичной цепью РНК, а также белком GW182 обозначается как miRISC (от miRNAinduced silencing complex).

Подавление активности генов-мишеней RISC-комплекс в цитоплазме обеспечивает главный эффект микроРНК – подавление экспрессии генов, мРНК которых имеет участок комплементарный последовательности микроРНК. Такие гены называются мишенями для данной микроРНК. Важнейшим этапом в выборе мишени является распознавание в мРНК последовательности, которая была бы комплементарна со 2-го по 8-й нуклеотиды микроРНК. Последние образуют так называемую ключевую последовательность (seed sequence) микроРНК. Комплементарность (необязательно полная) между ключевой последовательностью микроРНК и последовательностью мРНК обеспечивает посадку RISC-комплекса на мРНК-мишень. Чаще всего такие участки комплементарности в мРНК (сайты связывания микроРНК) находятся в 3'нетранслируемой области, т.е. после белоккодирующей части. Посадка RISC-комплекса на мРНК-мишень может иметь разные последствия, которые зависят в том числе и от степени комплементарности между микроРНК и мРНК. В случае полной комплементарности включается РНКазная активность Ago2, который разрезает мРНК в месте посадки. Такая мРНК быстро расщепляется клеточными рибонуклеазами. Прочие механизмы подавления трансляции не требуют полной комплементарности. В частности, рекрутирование белком GW182 деаденилаз CCR4-NOT и PAN2-PAN3 обеспечивает отщепление от мРНК полиА-сигнала [13], а привлечение белков DCP1/2 ведет к удалению кэпа [14]. В обоих случаях мРНК становится нефункциональной и в дальнейшем деградирует. Наконец, само по себе нахождение RISC-комплекса на мРНК препятствует посадке и продвижению рибосомы. Следует отметить, что в отдельных случаях микроРНК могут быть не репрессорами, а прямыми активаторами трансляции [15], однако распространенность такого «исключения» пока недостаточно изучена. Таким образом, микроРНК В составе комплекса осуществляют «выключение» экспрессии своих генов-мишеней, причем выбор мишеней определяется последовательностью микроРНК, точнее наличием комплементарной ей последовательности в мРНК. Одна и та же микроРНК может воздействовать на все мРНК, имеющие в своей последовательности соответствующие сайты связывания. Более того, поскольку для посадки RISC-комплекса не требуется полной комплементарности, эти сайты могут иметь слегка различающиеся последовательности. Фактически микроРНК являются исключительно универсальным механизмом подавления экспрессии и поэтому задействованы в регуляции широкого спектра клеточных процессов (по разным оценкам от 30 до 60% генов человека являются мишенями микроРНК) [16,17].

Кроме того, одна мРНК может нести множество сайтов связывания для одной или разных микроРНК, что создает еще больше вариантов для гибкой регуляции их действия.

Циркулирующие микроРНК

Важной характеристикой микроРНК, с клинической точки зрения, является их неожиданная стабильность в кровообращении [18]. В нескольких исследованиях изучалась цельная кровь, клетки периферической крови, плазменные или сывороточные микроРНК [19]. В частности, было обнаружено, что циркулирующие микроРНК в плазме или сыворотке являются чрезвычайно стабильными после длительного хранения или повторных циклов замораживания-оттаивания и могут быть надежно изучены как в свежих, так и сохраненных образцах [18]. Основные причины этой стабильности не были полностью разработаны, но, похоже, что циркулирующие микроРНК недоступны для высокого уровня РНКаз в крови из-за их ассоциации с белками или небольшими мембранными везикулами, известными как экзосомы [20,21]. Стабильность циркулирующих микроРНК делает их потенциально полезными в качестве биомаркеров для использования в клинических условиях. Хотя их клеточное происхождение остается в значительной степени неизвестным. Несколько исследований продемонстрировали их значимость в качестве диагностических маркеров при различных заболеваниях [18]. Раннее исследование показало значительную разницу в уровнях циркулирующих miR-155, -

21 и -210 у пациентов с лимфомой и контрольной группы [22]. Впоследствии в нескольких исследованиях были продемонстрированы дифференциальные профили циркулирующих микроРНК при различных раковых заболеваниях, а также при остром инфаркте миокарда (miR-1, -133a, -208a и -499) и беременности [23, 24]. С 2009 года значимость циркулирующих микроРНК в диагностике и прогнозе геморрагического инсульта также была предметом нескольких исследований, которые будут подробно обсуждаться в следующем разделе.

МикроРНК и факторы риска инсульта

MiR-155 представляет собой многофункциональную молекулу, которая, как было показано, участвует во множестве биологических процессов, включая, но не ограничиваясь ими, гематопоэз, воспаление и иммунитет. Аберрантная экспрессия miR-155 тесно связана со многими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, рак и вирусная инфекция [25, 26]. С одной стороны, усиление miR-155 может индуцироваться различными видами веществ, такими как бактериальный липополисахарид (ЛПС) и воспалительные медиаторы (TNF-α, IFN-β). С другой стороны, miR-155 может действовать как провоспалительная молекула, которая способна еще больше усугубить процесс воспаления. Например, было продемонстрировано, что микроРНК-155 активирует продуцирование медиаторов провоспаления IL-6 и TNF-α [27]. Поэтому микроРНК-155 может играть ключевую роль в механизмах усиления воспаления. В одной из работ по изучению значимости микроРНК-155 у пациентов, перенесших спонтанное внутримозговое кровоизлияние, было показано, что воспалительные реакции связаны с патофизиологическими процессами повреждения мозга после кровоизлияния. Установлено значительно повышенный уровень воспалительных медиаторов у пациентов, страдающих инсультом, что может увеличить экспрессию микроРНК-155. Активированные микроРНК-155 проходят через гематоэнцефалический барьер и входят в систему кровообращения, что обуславливает значительное повышение у пациентов с инсультом микроРНК-155. Кроме того, микроРНК-155 усугубляют процесс воспаления. который может вызвать вторичные повреждения мозга. Таким образом, мы можем наблюдать явление, согласно которому регуляция микроРНК-155 коррелирует с плохим клиническим исходом у пациентов с геморрагическим инсультом.

Мало известно об участии микроРНК в патогенезе гипертонии [28]. Недавно была продемонстрировано выраженная экспрессия микроРНК у пациентов с гипертонической болезнью [29]. Взаимодействие между miR-155, полиморфизмом A1166C в 3'-UTR гена рецептора 1 ангиотензина II (AT1R) и экспрессии белка AT1R связано с контролем артериального давления [30].

МикроРНК контролируют судьбу многих генов, модулирующих сигнальные сети и функцию клеток. Целенаправленное воздействие на микроРНК является многообещающей стратегией в лечении атеросклеротической болезни. В своей работе Sun et al. сообщают, что системная доставка miR-181b ингибирует активацию NF-кВ, воспаление сосудов и атеросклероз у мышей с дефицитом аполипопротеина. Активация и ядерная транслокация фактора транскрипции кВ (NFкВ) индуцируют экспрессию множественных провоспалительных цитокинов и молекул адгезии в эндотелии, способствующих инициированию и прогрессированию сосудистого воспаления, атеросклероза и метаболического синдрома. [31] Ориентация на NF-кВ была расценена как перспективная терапевтическая стратегия по обращению хронического сосудистого воспаления и предотвращению атеросклеротической болезни. Блокада пути эндотелиальных клеток NF-кВ дополнительно предотвращает возрастную резистентность к инсулину и сосудистое старение и продлевает продолжительность жизни у мышей.

Ранее сообщалось, что miRNA-181b peгулирует опосредованное NF-кВ сосудистое воспаление путем нацеливания на importin-α3 – белок, который необходим для ядерной транслокации NF-кВ. Повышенная экспрессия miR-181b приводит к уменьшению экспрессии его целевого importin-а3 и затем ингибирует сигнальный путь NF-кВ. Провоспалительные факторы и диета с высоким содержанием жира подавляют экспрессию miR-181b в эндотелии аорты [32,33]. Расширенные исследования показали, что уровень циркулирующего miR-181b был снижен у пациентов с воспалительными заболеваниями, включая сепсис и ишемическую болезнь сердца [32,33]. Следует отметить, что уровень циркулирующего miR-181b были также снижен у пожилых людей [34]. Таким образом, можно предположить, что старение обуславливает снижения экспрессии этой атерозащитной miRNA и является основным фактором риска развития атеросклероза.

Прогрессирование атеросклероза тесно связано со здоровьем эндотелиальных клеток,

составляющих внутреннюю артериальную стенку. Было показано, что miR-126 регулирует VCAM-1, молекулу адгезии, которая играет важную роль в рекрутировании белых клеток в условиях атерогенности [35]. Кроме того, было обнаружено, что miR-21 индуцируется сдвиговым напряжением, вызванным трением клеток крови о стенки сосуда [36,37]. Кроме того, miR-143 и miR145, по-видимому, участвуют в фенотипическом переключении сосудистых гладкомышечных клеток с дифференцированного сократительного фенотипа на недифференцированный пролиферативный фенотип, который был связан с атеросклерозом [39]. Недавно также было установлено, что miR-27 участвует в инициировании и прогрессировании атеросклероза [38].

Измерение циркулирующих микроРНК

Метод экстракции на основе фенола (TRIzol1 / TRI Reagent1) обычно используется для выделения интактной РНК из сыворотки, плазмы и спинно-мозговой жидкости. Чтобы определить уровень специфической циркулирующей микроРНК, этот метод является первым ключевым шагом для выделения высокого качества полных микроРНК. Однако воспроизводимая изоляция внеклеточных микроРНК с высокой степенью чистоты является технической проблемой по многим причинам: 1) зрелые микроРНК являются короткими, не имеют общей последовательности (например Poly (A) хвост); 2) в плазме или сыворотке крови содержатся очень низкие количества микроРНК, которые находятся ниже предела чувствительности обычных методов изоляции РНК; 3) высокий уровень белка в биологических жидкостях может мешать подготовке образца и последующему измерению. Данные причины частично объясняют изменчивость данных из различных исследований. Однако, в настоящее время некоторые компании уже разработали комплекты, специально предназначенные для выделения высококачественных циркулирующих роРНК [39], которые позволяют уменьшить количество расхождений в результатах исследований циркулирующих микроРНК разными авторами, обусловленные несовершенством пробоподготовки. Количественная ПЦР в реальном времени (q-PCR) является наиболее часто используемым методом для количественного определения уровня циркулирующих микроРНК и обычно выполняется с помощью люминесцентного красителя SYBR Green. В рамочках данного метода для нормализации данных q-PCR в качестве стандарта часто используются некоторые крупные микроРНК (такие как U6 РНК, cel-miR-39). К сожалению, эффективность восстановления крупной экзогенной микроРНК из плазмы крови довольно низкая [40]. Поэтому поиск общеприемлемых методов контроля является гарантией воспроизводимых результатов в измерении циркулирующих микроРНК. Проведенные исследования показывают, что использование синтетического мимического miR-156 вместо обычно используемого celmiR-39 при экстракции РНК из плазмы пациентов с острым инфарктом миокарда позволяет получить гораздо более высокое качество общей РНК. Кроме того, использование для контроля нормализации ПЦР в реальном времени эндогенных miR-156 вместо обычно используемого U6 позволяет получить более воспроизводимые результаты [41].

Заключение

Роль циркулирующих микроРНК в патогенезе гипертонии и атеросклероза, рассмотренная в этом обзоре, обосновывает возможность применения циркулирующих микроРНК в качестве биомаркеров для ранней неинвазивной диагностики и прогнозирования спонтанного геморрагического инсульта. В настоящее время диагноз геморрагического инсульта мозга зависит от методов визуализации, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томографии. В отличие от острого коронарного синдрома, который имеет множество специфических и неспецифических маркеров плазмы или сыворотки, которые могут быть использованы для диагностики и оценки тяжести инфаркта миокарда, у пациентов с инсультом не существует установленных биомаркеров. В то время как компьютерная томография и/или магнитнорезонансная томография либо недоступны, либо не отражают картину очевидной острой патологии, точный и надежный анализ циркулирующих микроРНК в крови может помочь в ранней диагностике инсульта, а также предсказать прогностический результат у пациентов, чтобы разделить их на группы для клинических испытаний. Специфический профиль экспрессии микроРНК в биологических жидкостях является отражением патофизиологических процессов. Изучение заболевания, его специфических микроРНК и их регуляторных механизмов способствует выяснению роли циркулирующих микроРНК, которые могут стать перспективным инструментом скрининга для более быстрого и точного прогнозирования и диагностики подтипов инсульта. По мере того, как наше понимание молекулярной биологии действия микроРНК расшириться, появится возможность получить важную информацию о роли микроРНК в развитии различных заболеваний, включая спонтанный геморрагический инсульт.

Сведения об авторах статьи:

Гареев Ильгиз Фанилевич – аспирант кафедры медицинской реабилитации с курсами нейрохирургии и рефлексотерапии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ilgiz_gareev@mail.ru.

Сафин Шамиль Махмутович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации с курсами нейрохирургии и рефлексотерапии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: safinsh@mail.ru.

Джао Шигуанг – MD, PhD, зав. кафедрой нейрохирургии Харбинского медицинского университета. Адрес: ул. Юдженг 23, р-н Наньган, г. Харбин, провинция Хэйлунцзян, Китай, 150001. E-mail: guangsz@hotmail.com.

Янг Гуанг – MD, PhD, ассистент кафедры нейрохирургии Харбинского Медицинского Университета. Адрес: г. Харбин, провинция Хэйлунцзян, Китай.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Неврология. Национальное руководство/ Е.И. Гусев [и др.]. М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2014. -241 с.
- Хирургическое лечение гипертензивных внутримозговых гематом/ В.В. Крылов [и др.]. М.: Клинические рекомендации, 2014. – 19 с.
- 3. Хирургия геморрагического инсульта/ В.В. Крылов [и др.]. М.: Медицина, 2012. 336 с.
- 4. Геморрагические инсульты [Электронный ресурс] Сосудистая нейрохирургия в НИИ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.URL: http://www.neurovascular.ru/diseases/hemorrhage (дата обращения: 11.08.2017).
- 5. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs/ M. Lagos-Quintana [et al.] // Science. 2001. Vol. 294. P. 853-858.
- The role of upregulated miRNAs and the identification of novel mRNA targets in prostatospheres/ S.M. Cabarcas [et al.] // Genomics. 2012. – Vol. 99. – P. 108-117.
- Mendell, J.T. MicroRNAs: critical regulators of development, cellular physiology and malignancy/ J.T. Mendell // Cell Cycle. 2005. Vol.4. – P. 1179-1184.
- 8. Kim, V.N. Small RNAs: classification, biogenesis, and function/ V.N. Kim // Mol. Cells. 2005. Vol. 19. P. 1-15.
- 9. Qiu, L. MicroRNAs and neurodegenerative diseases/ L. Qiu, E.K. Tan, L. Zeng // Adv. Exp. Med. Biol. 2015. –Vol. 888. P. 85-105.
- 10. MicroRNAs in stroke pathogenesis/ J.R. Tan [et al.] // Curr. Mol. Med. 2011. Vol. 11. P. 76-92.
- Inhibition of Let7c microRNA is neuroprotective in a rat intracerebral hemorrhage model/ J.M. Kim [et al.] // PLOS One. 2014. Vol. 9. P. e97946.
- 12. Lei, E.P. Protein and RNA export from the nucleus/ E.P. Lei, P.A. Silver// Dev. Cell. 2002. Vol. 2, № 3. P. 261-72.
- 13. MRNA degradation by miRNAs and GW182 requires both CCR4: NOT deadenylase and DCP1:DCP2 decapping complexes/ I. Behm-Ansmant [et al.] // Genes Dev. 2006. –Vol. 20, № 14. P. 1885–98.
- MiRISC recruits decapping factors to miRNA targets to enhance their degradation/ T. Nishihara [et al.] // Nucl. Acids Res. 2013 P. 41, № 18.– P. 8692–705.
- 15. Vasudevan, S. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation/ S.Vasudevan, Y.Tong, J.A.Steitz // Science. 2007. Vol. 318, № 58. P. 1931–4.
- 16. Wilson, R.C. Molecular mechanisms of RNA interference/ R.C. Wilson, J.A. Doudna // Ann. Rev. Biophys. -2013. Vol. 42. P.217-39.
- 17. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs/ R.C. Friedman [et al.] // Genome Res. −2009. Vol. 19, № 1. P. 92–105.
- 18. Reid, G. Circulating microRNAs: Association with disease and potential use as biomarkers / G. Reid, M.B. Kirschner, N. van Zandwijk // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2011. Vol. 80, № 2. P. 193-208.
- Serum microRNAs as a novel class of biomarkers: a comprehensive review of the literature / N. Scholer [et al.] // Exp. Hematol. 2010. Vol. 38, № 12. –P. 1126-1130.
- 20. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells / H. Valadi [et al.] // Nat. Cell Biol. −2007. − Vol. 9, № 6. − P. 654-659.
- 21. MiR-9 and NFATc3 regulate myocardin in cardiac hypertrophy/ K.Wang [et al.] // J. Biol. Chem. 2010. Vol. 285, № 16. P.11903-11912.
- 22. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma / C. Lawrie [et al.] // Br. J. Haematol. 2008. Vol. 141, № 5. P. 672-675.
- 23. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans / G.K. Wang [et al.] // Eur. Heart J. −2010. − Vol. 31, № 6. − P. 659-666.
- 24. Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma / S.S. Chim [et al.] // Clin. Chem. 2008. Vol.54, № 3. P. 482-490.
- 25. MiR-155 gene: a typical multifunctional microRNA / I. Faraoni [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol. 1792. P. 497-505.
- 26. Mashima, R. Physiological roles of miR-155 / R. Mashima // Immunology. 2015. Vol.145. P. 323-333.
- 27. MiR-155 regulated inflammation response by the SOCS1-STAT3-PDCD4 axis in atherogenesis / J. Ye [et al.] // Mediators Inflamm. 2016. Vol. 2016. P. e8060182.
- 28. Heggermont, W. A. MicroRNAs are involved in endorgan damage during hypertension / W.A. Heggermont, S. Heymans // Hypertension. 2012. Vol. 60, № 5. P. 1088-1093.
- 29. Signature microRNA expression profile of essential hypertension and its novel link to human cytomegalovirus infection / S. Li [et al.] // Circulation. 2011. Vol. 124, № 2. P. 175-184.
- 30. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives / G.Ceolotto [et al.] // Am. J. Hypertens. -2011. Vol. 24, N₂ 2. P. 241-246.
- $31.\ Tak,\ P.P.\ NF-kappaB:\ a\ key\ role\ in\ inflammatory\ diseases\ /\ P.P.\ Tak,\ G.S.\ Firestein\ //\ J.\ Clin.\ Invest.\ -2001.\ -\ Vol.\ 107.\ -\ P.\ 7-11.$
- 32. Systemic delivery of microRNA-181b inhibits nuclear factor-kb activation, vascular inflammation, and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / X. Sun [et al.] // Circ. Res. 2014. Vol. 114. P. 32-40.
- 33. MicroRNA-181b regulates NF-κB-mediated vascular inflammation / X. Sun [et al.] // J. Clin. Invest. 2012. Vol. 122. P. 1973–1990.
- 34. Immunosenescence-associated microRNAs in age and heart failure / T. Seeger [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. 2013. Vol.15. P. 385–393.
- 35. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1/ T.A. Harris [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. −2008. − Vol. 105, № 5. − P. 1516-1521.
- 36. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress / C. Cheng [et al.] // Circulation. 2006. Vol. 113, № 23. –P. 2744- 2753.
- 37. MiR-21 is induced in endothelial cells by shear stress and modulates apoptosis and eNOS activity / M. Weber [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010. Vol. 393, № 4. P. 643-648.
- 38. The magic and mystery of microRNA-27 in atherosclerosis / W.J. Chen [et al.] // Atherosclerosis. −2012. − Vol. 222, № 2. − P. 314-323.
- 39. Quintavalle, M. Arterial remodeling and atherosclerosis: miRNAs involvement / M. Quintavalle, G. Condorelli, L. Elia // Vascul. Pharmacol. 2011. Vol. 55, № 4. P. 106-110.
- 40. Evaluation of reference genes for the analysis of serum miRNA in patients with prostate cancer, bladder cancer and renal cell carcinoma / I. Sanders [et al.] // Int. J. Urol. 2012. Vol. 19. P. 1017–25.
- 41. MicroRNA guide for clinicians and basic scientists: background and experimental techniques / B.C. Bernardo [et al.] // Heart Lung Circ. 2012. –Vol. 21. P. 131–42.

УДК 577.152.3 © Э.Т. Идиятуллина, В.Н. Павлов, 2017

Э.Т. Идиятуллина, В.Н. Павлов

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ЭНДОСТАТИНА И МЕХАНИЗМАХ ЕГО ДЕЙСТВИЯ

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

Целью обзора явилось обобщение результатов многочисленных исследований биологической активности и механизма действия эндостатина. Эндогенные ингибиторы ангиогенеза – один из главных факторов предупреждения прогрессии перехода к клинически манифестируемым этапам раковых заболеваний человека. Наиболее активным естественным антиантиогенным соединением является эндостатин – белок (молекулярная масса 20 кДа), протеолитический фрагмент коллагена XVIII типа. Эндостатин специфически ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток in vitro и in vivo, индуцируя их апоптоз посредством ингибирования циклина D1. На поверхности эндогелиальных клеток эндостатин связывается с интегрином α5β1, что активирует Src-киназный путь. Связывание эндостатина с интегринами также подавляет активность GTPазы RhoA и ведет к блокированию сигнальных путей, опосредуемых малыми киназами семейств Ras и Raf. Все это способствует разрушению актинового цитоскелета, нарушению клеточно-матриксных взаимодействий и снижению подвижности эндотелиоцитов, т.е. способствует угнетению ангиогенеза. Показана высокая противоопухолевая активность белка in vivo – эндостатин подавляет прогрессию более 60 типов опухолей.

Актуальными являются дальнейшие исследования по выявлению эффективности применения препаратов эндостатина при опухолях, в частности при колоректальном раке.

Ключевые слова: эндостатин, коллаген XVIII типа, ингибиторы ангиогенеза, межклеточный матрикс, эндотелиоциты.

E.T. Idiiatullina, V.N. Pavlov

MODERN CONCEPTS ABOUT BIOLOGICAL ROLE AND MECHANISMS OF ACTION OF ENDOSTATIN

This review aimed to summarize the results of numerous research of biological activity and mechanism of action of endostatin. Endogenic inhibitors of angiogenesis is one of the main factors of prevention progression of transformation to clinically manifested stages of human cancers. The most potent native inhibitors of angiogenesis and tumor growth is endostatin – a 20- kD protein that is proteolytically released from his parent molecule, collagen XVIII. Endostatin specifically inhibits endothelial cell proliferation both in vitro and in vivo and induces their apoptosis by inhibition of cyclin D1. On the surface of endothelial cells endostatin binds with integrin $\alpha 5\beta 1$, which leads to activation of Src-dependent phosphorylation of p190RhoGAP with concomitant down-regulation of RhoA activity and suppression of the Ras- and Raf-dependent pathways. All this promotes disassembly of actin stress fibers, disruption of cell-matrix interactions, and inhibition of cell migration, in other words, suppresses angiogenesis. In vivo, endostatin displays a potent antitumor activity and inhibits growth and metastasis of more than 60 different tumors.

Further research is needed to identify the efficacy of using of endostatin in tumors, particularly in colorectal cancer.

Key words: endostatin, collagen XVIII, angiogenesis inhibitors, extracellular matrix, endothelial cells.

Ангиогенез и потенциал эндостатина

Ангиогенез – это образование нового микрогемодинамического звена путем индуцированной перестройки сформировавшихся на более раннем этапе зрелых кровеносных сосудов. Одним из важнейших естественных механизмов торможения роста злокачественных опухолей является предупреждение ангиогенеза. Если не индуцирован ангиогенез, то возникший пул раковых клеток остается годами в латентном микроскопическом состоянии – малигнизированный участок ткани осуществляет обмен веществ посредством диффузии. Наоборот, при прогрессировании злокачественных новообразований отмечается высокий уровень ангиогенеза и между этими патологическими процессами существует прямая корреляция [5–10].

Опухолевый неоангиогенез стимулируется белковыми факторами роста, выделяемыми раковыми клетками. К ним относятся: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основный фактор роста фибробластов (bFGF), ангиогенины, эпидермальный фактор роста (EGF) и др. [5,6]. В нормальном организме

крайне низкая интенсивность ангиогенеза поддерживается прежде всего благодаря количественному преобладанию антиангиогенных соединений над проангиогенными. Парадоксально, но раковые клетки также продуцируют ингибиторы ангиогенеза, однако значение этого феномена пока неясно. Из-за разного времени полужизни в зоне локализации первичной опухоли преобладают стимуляторы ангиогенеза (короткое время полужизни), а в системном кровотоке - ингибиторы (относительно стабильны в кровотоке, время полужизни в плазме - до нескольких часов), что предупреждает прогрессию метастазов [5,7,8]. Удаление первичной опухоли в ряде случаев приводит к снижению доли циркулирующих антиангиогенных молекул, что способствует ангиогенезу в микрометастазах, пребывающих в неактивном латентном состоянии, и их росту [9]. В нормальных тканях взрослого человека ангиогенез происходит только при процессах роста или тканевой регенерации, а в женском организме также и при образовании желтого тела и плаценты [5,9,10]. Поэтому специфическое подавление ангиогенеза

может быть методом избирательного терапевтического воздействия на солидные злокачественные опухоли [5].

В этом контексте особый интерес вызывают эндогенные ингибиторы ангиогенеза. В настоящее время описано ~25 таких соединений, присутствующих в организме как при злокачественной трансформации тканей, так и при нормальном фенотипе [10]. Механизмы их генерации нормальными клетками во многом остаются неясными. Кроме того, до сих пор имеются лишь отдельные факты, обусловливающие понимание картины регуляции ангиогенеза на организменном уровне. В начале исследований регуляции ангиогенеза (1980-е гг.) стало очевидным, что одну из главных ролей здесь играет система свертывания крови. Показано, что тромбоцитами секретируются как индукторы (VEGF, bFGF, EGF, ангиопоэтин-1), так и различные ингибиторы ангиогенеза (фрагменты фактора роста гепатоцитов, тромбоцитарный фактор-4, тромбоспондин-1 и др.) [1,5,11,12]. Ингибиторы ангиогенеза также образуются на различных этапах каскадов свертывания крови [13]. Важное участие в положительной и отрицательной регуляции ангиогенеза принимает система плазминогена человека [4,5].

Открытие в 1997 г. эндостатина (фрагмента коллагена XVIII типа) впервые продемонстрировало значение белков межклеточного матрикса (МКМ) для регуляции ангиогенеза [7]. После открытия тумстатина — фрагмента коллагена IV (основного компонента базальной мембраны кровеносных сосудов [14]) — стало очевидным, что протеолитические фрагменты компонентов МКМ и базальной мембраны сосудов являются одними из ключевых регуляторов ангиогенеза in vivo. Такие полипептиды предложено выделять в отдельную группу ингибиторов ангиогенеза матриксного происхождения в отличие от ингибиторов другого происхождения [10].

Антиангиогенное действие эндостатина объясняется стимуляцией апоптоза в пролиферирующих эндотелиальных клетках патологически растущих сосудов, а также другими биологическими эффектами. Интерес к этому наиболее изучаемому эндогенному человеческому ингибитору как противоопухолевому препарату обусловлен прежде всего надеждой на его эффективность. В результате интенсивных доклинических исследований была продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность воздействия эндостатина на мышей с привитыми солидными опухолями, в том числе человеческими (в ряде случаев те-

рапия эндостатином ведет к полной регрессии опухолевых очагов) [5,10,15]. В США, КНР и других странах эндостатин проходит I или II стадии клинических испытаний на пациентах с различными онкологическими заболеваниями [15,16].

Интенсивные лабораторные и клинические исследования терапевтического потенциала эндостатина ведутся пока лишь в отношении онкологических заболеваний [5].

В связи с вышеизложенным становится понятен значительный интерес клинических специалистов к возможностям эндостатина как потенциального лекарственного препарата. В то же время внимание биохимиков и биологов других специальностей привлечено к роли эндостатина и других полипептидных антиангиогенных фрагментов белков и протеогликанов МКМ в модулировании поведения эндотелиальных клеток и, следовательно, к их участию в процессах нормального развития тканей. Несомненно, результаты исследований эндостатина необходимы для глубокого понимания клеточно-матриксных взаимодействий на молекулярном уровне в эмбрионе и во взрослом организме человека, в том числе и при ряде патологических заболеваний. Более того, разъяснение этих вопросов важно и для расширения наших знаний о механизмах индукции апоптоза [5].

Строение и биологическая активность эндостатина

Эндостатин был впервые обнаружен и выделен из кондиционированной культуральной среды неметастатических клеток мышиной гемангиоэндотелиомы линии ЕОМА [7]. При добавлении этой кондиционированной среды к эндотелиальным клеткам капилляров коровы (рост клеток стимулировался bFGF) наблюдалось ингибирование пролиферации клеток. Позднее эндостатин был обнаружен у человека [18]. В настоящее время подробно охарактеризованы структуры мышиного и человеческого эндостатина [19,20]. Эндостатин является фрагментом С-концевого NC1-домена коллагена XVIII типа, состоящим из 183-186 а.о. (молекулярная масса 20 кДа). Эндостатин человека в виде мономера - это глобулярный белок, содержащий две дисульфидные связи: Cys162-302 и Cys264-294 [5,21].

Рекомбинантный эндостатин эффективно подавляет ангиогенез и рост как различных первичных опухолей, так и их метастазов в экспериментах на животных [7], причем при этом не наблюдается выраженных побочных эффектов или токсичности препарата, а также развития лекарственной устойчивости к нему [22]. Обнаружена повышенная концентрация циркулирующего эндостатина у людей с болезнью Дауна, что объясняется наличием аномальной третьей копии гена СОL18А1. Предположительно именно вследствие этого у пациентов с болезнью Дауна отмечается очень низкий уровень частоты появления солидных опухолей [23]. Іп vitro эндостатин угнетает пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а также блокирует формирование сосудов [5,24].

Несмотря на многочисленные исследования молекулярного механизма действия эндостатина, остается много нерешенных вопросов. Показано, что эндостатин нарушает индуцированную bFGF передачу сигнала. Это подавляет миграционную активность эндотелиоцитов [25] и стимулирует апоптоз [26] посредством ингибирования циклина D1 и остановки клеточного цикла эндотелиоцитов в фазе G1 [27]. В присутствии эндостатина блокируется активация киназы трансактиватора с-Jun (JNK), индуцируемая TNF-α. В результате этого подавляется экспрессия проангиогенных генов, контролируемая JNK [5,17]. Эндостатин оказывает быстрое негативное влияние на экспрессию многих генов в пролиферирующих эндотелиоцитах, включая гены «раннего ответа», гены контроля клеточного цикла, а также гены ингибиторов апоптоза, протеинкиназ, активируемых митогенами (МАР-киназ), и киназы фокальных контактов (FAK) [28].

Известно, что участие многих членов семейства интегринов (молекул клеточной адгезии, соединяющих цитоскелет с МКМ и опосредующих клеточное перемещение, инвазию, пролиферацию и др.) в патогенезе и развитии многих болезней, в том числе и раковых опухолей, делает изучение интегринов привлекательным при проведении исследований в области противоопухолевой терапии. В работах по поиску рецепторов эндостатина было показано, что на поверхности пролиферирующих эндотелиоцитов данный полипептид связывается с интегрином α5β1, что приводит к снижению миграционной активности клеток. Эффект обусловлен, в частности, блокированием сигнальных путей, опосредуемых малыми киназами Ras и Raf. Это ведет к снижению активности MAP-киназ ERK-1 (киназы-1, чувствительной к внешним воздействиям) и р38 [5,29]. Показано, что на поверхности эндотелиоцитов при взаимодействии эндостатина с интегрином α5β1 индуцируется кластеризация интегринов, следствием чего является колокализация α5β1 и мембранного

белка кавеолина-1. Этот белок участвует в передаче регуляторных сигналов от интегринов и их лигандов в цитоплазму. Эндостатин одновременно связывается с интегрином α5β1 и кавеолином-1, что ведет к активации сопряженных с кавеолином-1 киназ семейства Src [30,31]. Эти тирозиновые киназы нерецепторного типа участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, а также клеточной подвижности [2,32]. Интегрины и киназы Src тесно сопряжены, обеспечивая передачу сигнала «снаружи внутрь» в контактирующие с МКМ или между собой клетки [33]. Активация киназ v-Src/s-Src индуцирует распад актинового цитоскелета, дестабилизацию фокальных контактов клетки и замедление отложения эндотелиоцитами фибронектинового матрикса, облегчающего миграцию и адгезию клеток при ангиогенезе [5,34]. Отложение фибронектина возможно только при наличии стабильных фокальных контактов клетки, которые также необходимы для формирования актиновых волокон и движения клеток [31].

Таким образом, специфические киназы и фосфатазы, активность которых зависит в первую очередь от интегринов, регулируют организацию контактов между клеточной мембраной и МКМ, т.е. участков фокальной адгезии. С регуляцией фокальной адгезии непосредственно связаны процессы реорганизации актиновых филаментов и миграции клеток. В свою очередь клеточная миграция наряду с пролиферацией и внеклеточным протеолизом является одним из факторов, определяющих интенсивность ангиогенеза [35]. Эндостатин, связываясь с интегрином α5β1, более чем в 2 раза повышает киназную активность связанной с кавеолином-1 одной из Src-киназ молекулярной массой 60 кДа. В результате клеточно-матриксные взаимодействия и подвижность эндотелиоцитов тормозятся [31].

Опубликован ряд других работ, в которых рассматривалась идентификация ответственных за антиангиогенную активность сайтов в молекуле эндостатина. Его молекула представляет собой компактную глобулу, содержащую две дисульфидные связи. Эндостатин связывает один атом цинка с помощью трех N-концевых гистидиновых остатков (His1, His3 и His11), а также Asp76 [20,36]. Олигомерные эндостатины (тример или димер) связываются главным образом с ламинином базальной мембраны [37]. Этот факт важен для понимания биологической активности эндостатина. Вероятно, эндостатин выполняет несколько биологических функций, реализующихся через различные участки молекулы белка.

Эндостатин ингибирует активацию и активность некоторых матриксных металлопротеаз (ММП) – семейства кальцийзависимых цинксодержащих эндопептидаз, играющих важную роль в тканевом ремоделировании, в том числе и в процессе опухолевой прогрессии [3,5]. Сообщалось об участии эндостатина в ингибировании ММП-2, -9, -13 и МТ1-ММП, причем по крайней мере с двумя из перечисленных ферментов (ММП-2 и -9) эндостатин взаимодействовал напрямую [38]. В то же время на активацию ММП-8 эндостатин влияния не оказывает [38]. Несмотря на то, что эндостатин является ингибитором ММП, последние, вероятно, участвуют в образовании эндостатина in vivo, поскольку описано генерирование некоторыми ММП различных полипептидов (20–30 кДа), включающих в себя эндостатин, в результате протеолиза коллагена XVIII человека [39]. Было также продемонстрировано негативное влияние эндостатина на активность протеаз, участвующих в активации плазминогена [40], которое в определенной степени объясняет антиангиогенное действие белка.

Эндостатин подавляет инвазивную активность не только эндотелиальных, но также и раковых клеток в экспериментах на искусственно реконструируемой базальной мембране мыши — матригеле. Этот эффект связан с ингибированием ММП [41]. Таким образом, комплексный механизм противоопухолевого действия эндостатина осуществляется не только благодаря взаимодействию белка с эндотелиальными клетками, но также посредством прямого подавления миграции раковых клеток. Более того, эндостатин ингибирует

интравазацию клеток злокачественных опухолей, являющуюся одним из основных этапов прогрессии карцином, предшествующий метастазированию [5,10,38]. В процессе интравазации раковые клетки проникают сквозь стенки сосудов и попадают в кровоток.

привлекает Эндостатин наибольшее внимание исследователей эндогенных ингибиторов ангиогенеза, что в первую очередь связано с его большими перспективами как противоопухолевого лекарственного препарата. Возможно, будущие исследования покажут эффективность эндостатина и при других патологических состояниях, а также раскроют цельную картину действия эндостатина на эндотелиальные клетки на разных стадиях развития. Исследования эндостатина также способствуют развитию наших представлений о функциях МКМ. Очевидно, что часть этих функций напрямую связана с регуляцией ангиогенеза. Участие в такой регуляции описано как для эндостатина и других протеолитических фрагментов белков МКМ, так и для интактных белков матрикса. Вероятно, нас ждут впечатляющие открытия многих неожиданных функций ингибиторов ангиогенеза в процессах эмбрионального развития. Исследования в этой заманчивой области только начались. Детальное разъяснение открываемых в последние годы функций МКМ, связанных с клеточной сигнализацией, также помогает лучше понять патогенетическую картину таких заболеваний, как рак, ревматоидный артрит, атеросклероз и др. Все это объясняет высокий уровень интереса к эндостатину, проявляемый биологами и врачами всего мира [5].

Сведения об авторах статьи:

Идиятуллина Элина Тимербулатовна — аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Е-mail: elina.idiiatullina@mail.ru.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Офозу, Ф.А. Тромбоциты как модель регуляции свертывания крови на клеточных мембранах и ее значение / Ф.А. Офозу // Биохимия. – 2002. – № 67. – С. 56-65.
- 2. Татосян, А.Г. Киназы семейства Srs: структура и функции / А.Г. Татосян, О.А. Мизенина // Биохимия. 2000. № 65(1). С. 57-67.
- 3. Роль металлопротеиназ матрикса и их ингибиторов в процессах опухолевой инвазии и метастазировании / П.З. Хасигов [и др.] // Биохимия. 2003. Т. 68, N 7. С. 869-876. ISSN 0320-9725.
- 4. Парфенова, Е.В. Система активаторов плазминогена в ремоделировании сосудов и ангиогенезе / Е.В. Парфенова, О.С. Плеханова, В.А. Ткачук // Биохимия. 2002. Т. 67, вып. 1. С. 139-156
- Эндостатин: современные представления о его роли и механизмах действия / А.В. Дигтярь [и др.]// Биохимия. 2007. Т. 72, № 3. – С. 291-305.
- 6. Folkman, J., Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease / J.Folkman // Nat. Med. − 1995 №1 P. 27-31.
- 7. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. / O'Reilly [et al.] // Cell. 1997. Vol.88. P. 277-285.
- 8. Carmeliet, P. / Angiogenesis in cancer and other diseases / P. Carmeliet, R.K. Jain // Nature. 2000. Vol. 407 P. 249-257.
- 9. Folkman, J. Fundamental concepts of the angiogenic process / J. Folkman Curr. Mol. Med. 2003. Vol. 3. P. 643-651.
- 10. Nyberg, P. Endogenous inhibitors of angiogenesis / P. Nyberg, L. Xie, R. Kalluri// Cancer Res. 2005. Vol. 65 P. 3967-3979.
- 11. Browder, T. The Hemostatic System as a Regulator of Angiogenesis / T. Browder, J. Folkman, S. Pirie Shepherd // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275 P. 1521-1524.
- 12. Ma, L. Thrombin-induced platelet endostatin release is blocked by a proteinase activated receptor-4 (PAR4) antagonist / L. Ma, M.D. Hollenberg, J.L. Wallace // Br. J. Pharmacol 2001 Vol. 134 P. 701-704.
- 13. Human prothrombin fragment 1 and 2 inhibit bFGF-induced BCE cell growth / Rhim, T.Y. [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun 1998 Vol. 252 P. 513-516.

- Distinct antitumor properties of a type IV collagen domain derived from basement membrane / Maeshima Y. [et al.] // J Biol Chem 2000 – Vol. 275 – P. 21340-21348.
- 15. Folkman, J. Antiangiogenesis in cancer therapy--endostatin and its mechanisms of action /J. Folkman, Exp. Cell Res.-2006-Vol. 312-P.594-607.
- 16. Recombinant human endostatin administered as a 28-day continuous intravenous infusion, followed by daily subcutaneous injections: a phase I and pharmacokinetic study in patients with advanced cancer / Hansma, A.H. [et al.]// Ann. Oncol. 2005 Vol. 16 P. 1695-1701.
- Endostatin gene transfer inhibits joint angiogenesis and pannus formation in inflammatory arthritis / Yin G [et al.] // Mol Ther 2002 Vol. 5 P. 547-554.
- 18. Isolation and characterization of the circulating form of human endostatin / Standker L. [et al.] // FEBS Lett. 1997 Vol. 420(2-3) P. 129-133.
- Crystal structure of the angiogenesis inhibitor endostatin at 1.5 A resolution / Hohenester E. [et al.] // EMBO J. 1998 Vol. 17(6) P. 1656-1664.
- 20. Zinc-dependent dimers observed in crystals of human endostatin / Ding, Y.H. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998 Vol. 95 P. 10443-10448.
- 21. John H. Determination of the disulfide bond pattern of the endogenous and recombinant angiogenesis inhibitor endostatin by mass spectrometry. Rapid communications in mass spectrometry / H. John, WG.Forssmann // RCM. 2001 Vol. 15 P. 1222-1228.
- Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance / T. Boehm [et al.]// Nature 1997 Vol. 390 P. 404-407
- 23. Folkman, J. Cancer without disease / J.Folkman, R. Kalluri/ Nature 2004 Vol. 427 P. 787.
- 24. Purification and characterization of recombinant murine endostatin in E. coli. / You WK // Exp. Mol. Med. 1999 Vol. 31 P. 197-202.
- 25. Endostatin regulates endothelial cell adhesion and cytoskeletal organization / Dixelius J [et al.]// Cancer Res. 2002 Vol. 62 P. 1944-1947.
- Cloning, expression, and in vitro activity of human endostatin / Dhanabal, M. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999 Vol. 258 P. 345-352.
- 27. Endostatin causes G1 arrest of endothelial cells through inhibition of cyclin D1. / Hanai J. [et al.] // J Biol Chem. 2002 Vol. 277 P. 16464-16469.
- 28. Shichiri M. Antiangiogenesis signals by endostatin / MShichiri, Y.Hirata // FASEB J. 2001 Vol. 15(6) P. 1044-1053.
- 29. Human tumstatin and human endostatin exhibit distinct antiangiogenic activities mediated by alpha v beta 3 and alpha 5 beta 1 integrins / Sudhakar, A. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA / 2003 Vol. 100 P. 4766-4771.
- 30. A requirement for caveolin-1 and associated kinase Fyn in integrin signaling and anchorage-dependent cell growth. / Wary, K.K [et al.] // Cell 1998 Vol. 94 P. 625-634.
- 31. Wickstrom SA. Endostatin associates with integrin alpha5beta1 and caveolin-1, and activates Src via a tyrosyl phosphatase-dependent pathway in human endothelial cells / SAWickstrom, KAlitalo, J.Keski-Oja // Cancer Res. 2002 Vol. 62 P. 5580-5589.
- 32. Thomas, S.M. Cellular functions regulated by Src family kinases / S.M. Thomas, J.S.Brugge // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 1997 Vol. 13 P. 513-600
- 33. Shattil, S.J. Integrins and Src: dynamic duo of adhesion signaling / S.J. Shattil // TRENDS in Cell Biology 2005 Vol. 15 P. 399-403.
- 34. Role of the cytoplasmic tyrosines of beta 1A integrins in transformation by v-src. / Sakai T. [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA 2001 Vol. 98 P. 3808-3813.
- 35. Burridge, K. Focal adhesions, contractility, and signaling / K.Burridge, M.Chrzanowska Wodnicka // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 1996 Vol. 12 P. 463-518.
- 36. Structural basis and potential role of heparin/heparan sulfate binding to the angiogenesis inhibitor endostatin. / Sasaki T. [et al.] // EMBO J. 1999 Vol. 18(22) P. 6240-6248.
- 37. Laminin modulates morphogenic properties of the collagen XVIII endostatin domain. / Javaherian K. [et al.] // J. Biol. Chem. 2002 Vol. 277 P. 45211-45218.
- 38. Endostatin inhibits human tongue carcinoma cell invasion and intravasation and blocks the activation of matrix metalloprotease-2, -9, and -13. / Nyberg P. [et al.] // J Biol Chem. 2003 Vol. 278 P. 22404-22411.
- 39. Generation and degradation of human endostatin proteins by various proteinases / Ferreras, M. [et al.] // FEBS Lett. 2000 Vol. 486 P. 247-251.
- 40. Endostatin-induced modulation of plasminogen activation with concomitant loss of focal adhesions and actin stress fibers in cultured human endothelial cells. / Wickstrom SA [et al.] // Cancer Res. 2001 Vol. 61 P. 6511-6516.
- 41. Endostatin inhibits endothelial and tumor cellular invasion by blocking the activation and catalytic activity of matrix metalloproteinase / Kim, Y.M. [et al.] // Cancer Res. 2000 Vol. 60 P. 5410-5413.

УДК 616-006: 631.523 © И.В. Сахаутдинова, Е.С. Капора, 2017

И.В. Сахаутдинова, Е.С. Капора

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭКСПРЕССИИ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК КАК ФАКТОР ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

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

Рак шейки матки — одно из самых распространенных онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. Исследования последнего десятилетия показывают, что длинные некодирующие РНК, являющиеся ключевыми регуляторами большинства внутриклеточных процессов, могут рассматриваться в качестве перспективных биомаркеров для диагностики и прогнозирования опухолевого процесса. Изучение механизмов участия длинных некодирующих РНК в инициации и развитии рака не только поможет расширить понимание биологических основ неопластической трансформации клеток, но и откроет большие возможности для использования данного вида РНК в молекулярной диагностике. В обзоре кратко изложены современные преставления о происхождении и функциях длинных некодирующих РНК, приведены известные примеры участия длинных некодирующих РНК GAS5, HOTAIR, MALAT1 и CCAT2 в цервикальном канцерогенезе. Кроме того, рассмотрены перспективы поиска новых длинных некодирующих РНК, что позволит дополнить знания о канцерогенезе рака шейки матки и приблизиться к пониманию молекулярных механизмов возникновения, развития и эволюции данного заболевания.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальный канцерогенез, длинные некодирующие РНК.

I.V. Sakhautdinova, E.S. Kapora

GENETIC PREDICTORS OF EXPRESSION OF LONG NON-CODING RNAS, AS PROGNOSTIC FACTOR FOR COURSE AND DEVELOPMENT OF CERVICAL CANCER

Cervical cancer is one of the most common oncological diseases in female cancers. Studies of the last decade showed that long non-coding RNAs, known as key regulators of the majority of intracellular processes, could be considered as promising biomarkers for diagnosis and prognosis of tumor progression. Researching the mechanisms of participation of long non-coding RNAs in the initiation and development of cancer, can broaden the understanding of the biological basis of neoplastic cell transformation, and will bring great opportunities for using long non-coding RNA in molecular diagnostics. In this review, we summarized the origin and overview function of long non-coding RNAs, cited known examples of involvement of long non-coding RNAs GAS5, HOTAIR, MALAT1 and CCAT2 in cervical carcinogenesis. In addition, further detection of new long non-coding RNAs was taken into consideration as an opportunity to supplement knowledge about the cervical carcinogenesis and to come closer to understanding the molecular mechanisms of the occurrence, development and evolution of this disease.

Key words: cervical cancer, cervical carcinogenesis, lncRNA.

Несмотря на достижения в диагностике и лечении, рак шейки матки (РШМ) до настоящего времени остается одной из актуальнейших проблем онкогинекологии, занимая в мире первое место среди всех злокачественных новообразований женских половых органов [1]. По данным статистической службы GLOBOCAN за 2013 год РШМ в мире занимает 4-е место в структуре всех злокачественных новообразований после рака молочной железы, колоректального рака и рака легких. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около 500000 новых случаев заболевания и 270000 смертей, вызванных РШМ [2].

Рост запущенности РШМ и увеличение заболеваемости среди женщин молодого возраста диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов диагностики и лечения больных РШМ. По мнению зарубежных исследователей именно фундаментальное изучение патофизиологических механизмов развития РШМ, способствующее пониманию молекулярного патогенеза заболевания, позволит диагностировать патологию на ранних сроках и приведет к снижению смертности.

Наиболее перспективным методом персонализированной диагностики рака шейки матки может стать определение экспрессии длинных некодирующих РНК (IncPHK). lncРНК – это молекулы РНК длиной более 200 пар нуклеотидов, с которых не транслируются белки. Большая часть этих транскриптов подвергается полиаденилированию и сплайсингу и имеет ядерную локализацию [3]. Показано, что lncPHK играют важную роль во многих клеточных процессах, таких как активация и подавление экспрессии генов, импринтинг и деметилирование ДНК, РНК-интерференция, ремоделирование хроматина и др. Отличительными свойствами длинных некодирующих РНК являются их низкая копийность и тканевая специфичность ІпсРНК человека синтезируются в клетках только одного типа). Вследствие высокой тканевой специфичности lncPHK профилирование уровня их транскрипции во многих случаях позволяет определить тканевую принадлежность образца, диагностировать и прогнозировать ход развития ряда заболеваний [4].

Изучение механизмов участия IncPHK в инициации и развитии рака не только может расширить понимание биологических основ неопластической трансформации клеток, но и откроет большие возможности для использования IncPHК в молекулярной диагностике. Совершенствование методов детекции РНК позволило получить свидетельства в пользу перспективности применения IncPHK в малоонкологической диагностике, инвазивной например, показано, что повышенное содержание в плазме крови длинной некодирующей PHK HULC (Highly Up-regulated in Liver Canсег) ассоциируется с развитием рака печени [5]. Для таких IncPHK, как TUG1 (Taurine Upregulated Gene 1), MALAT1 (Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1), HOTAIR (Hox transcript antisense intergenic RNA) и GAS5 (growth arrest-specific transcript 5), было продемонстрировано увеличение их содержания в плазме больных множественной миеломой, повышенная экспрессия lincRNA-p21 ассоциируется с хроническим лимфолейкозом [6].

На сегодняшний день проводятся активные исследования экспрессии и диагностической значимости ряда IncPHK в тканях рака шейки матки. В 2014 году были представлены работы по изучению IncPHK GAS5. Было обнаружено, что сниженный уровень GAS5 в тканях рака шейки матки значительно коррелирует с прогрессией опухолевого процесса. Проведенные in vitro исследования показали, что нокдаун GAS5 способствует росту клеточной пролиферации, миграции и инвазии. Полученные данные предполагают возможность будущего использования GAS5 в роли маркера РШМ [7].

Длинная нкРНК HOTAIR – первый прогностический маркер, повышение уровня которого в опухолевых клетках доказано увеличивает вероятность регионального метастазирования в лимфоузлы [12]. На клетках животных моделей было показано, что нокдаун гена HOTAIR короткими антисмысловыми РНК блокирует клеточную пролиферацию, миграцию и процесс эпителиально-мезенхимального перехода (процесс, приводящий к превращению обычных опухолевых клеток в стволовые опухолевые клетки) [13]. В 2015 году Н.J. Kim [et al.] было опубликовано исследование роли IncPHK HOTAIR в развитии рака шейки матки. Было показано, что уровень экспрессии HOTAIR в тканях опухоли шейки матки был значительно выше, чем таковой в соответствующих морфологически нормальных тканях. Высокий уровень экспрессии данной длинной некодирующей РНК коррелировал с процессами метастазирования в лимфатические узлы и снижением общей продолжительности жизни. Проведенные эксперименты показали, что нокдаун HOTAIR снижает клеточную пролиферацию, миграцию и инвазивность в клеточных линиях рака яичника. Более того, HOTAIR регулирует экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и генов, участвующих в регуляции процессов эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), что оказывает значительное влияние на процессы метастазирования. Таким образом, HOTAIR может способствовать усилению агрессивности опухоли посредством повышения активности генов VEGF, ММП-9 и ЭМП. Эти данные показывают, что HOTAIR может представлять собой новый биомаркер для прогнозирования рецидива и прогноза заболевания и служить в качестве перспективной терапевтической мишени при раке шейки матки [8].

IncPHK MALAT1 является полифункциональной РНК, регулирующей пространственное размещение в ядре целого ряда факторов транскрипции, участвующих в регуляции пролиферации и миграции клеток [11]. В 2015 году одновременно две группы китайских исследователей изучали роль MALAT1 в развитии РШМ. Результаты, полученные специалистами Уханьского университета, продемонстрировали значительное повышение уровня экспресии MALAT1 в четырех различных клеточных линиях РШМ. При проведении анализа взаимосвязи уровня MALAT1 с клинико-патологическими параметрами была выявлена надежная корреляция между повышением уровня экспрессии MALAT1 и метастазированием в лимфатические узлы, опухолевой дифференцировкой и клинической прогрессией заболевания. Более того, было сообщено, что эктопическая экспрессия MALAT1 увеличивает пролиферацию клеток и непосредственно способствует усилению инвазии и миграции [9]. Вторая группа ученых в ходе проведенных исследований выявила корреляцию уровня экспрессии IncPHK MALAT1 с размером и стадией опухоли, степенью сосудистой инвазии и подтвердила связь с метастазированием в лимфатические узлы. Также ими была доказана связь между уровнем MALAT1 и общей выживаемостью пациенток с РШМ. При нокдауне MALAT1 в ходе лабораторных исследований были зафиксированы значительное снижение пролиферации и инвазии и усиление апоптоза в клетках рака [10].

Усиление экспрессии LncPHK CCAT2 (Colon cancer-associated transcript 2) способствует процессу метастазирования опухоли, первоначально было обнаружено при колоректальном раке [14]. В 2015 году была отмечена связь между уровнем экспрессии ССАТ2 и формированием метастазов РШМ и были высказаны предположения о возможном использовании данной длинной некодирующей РНК в роли маркера плохого прогноза для пациентов [15]. Более подробно эффекты ССАТ2 при РШМ были исследованы в работе ученых медицинского университета в Вэньчжоу в 2016 году. По результатам проведения полимеразной цепной реакции в реальном времени (qRT-PCR) на трех разных клеточных линиях РШМ было обнаружено значительное повышение уровня экспрессии ССАТ2 в клеточных линиях рака по сравнению с уровнем в соответствующих морфологически нормальных тканях. По результатам исследования ССК-8 (Cell Counting Kit-8) выдвинута теория о том, что ССАТ2 может способствовать пролиферации клеток рака шейки матки in vitro. Также было показано, что нокдаун ССАТ2 способствует апоптозу клеток РШМ, что в свою очередь способствует ингибированию рака шейки матки.

Заключение

Углубленное изучение механизма экспрессии lncPHK NR_038940 и lncPHK ENST00000420168 в тканях шейки матки позволит дополнить знания о канцерогенезе рака шейки матки и приблизиться к пониманию молекулярных механизмов возникновения, развития и эволюции заболеваний шейки матки.

Сведения об авторах статьи:

Сахаутдинова Индира Венеровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bgmu.ag@yandex.ru.

Капора Елена Сергеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bgmu.ag@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre [et al.] // CA: Cancer J. Clin. 2015. Vol. 65, 2. P. 87-108.
- Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths / R. Siegel [et al.] // CA: Cancer J. Clin. – 2011. – Vol. 61, 4. – P. 212-236.
- 3. Mercer, T.R. Long non-coding RNA s: insights into functions / T.R. Mercer, M.E. Dinger, J.S. Mattick // Nat. Rev. Genet. 2009. Vol. 10, 3. P. 155-159.
- 4. Reis, E.M. Perspectives of long noncoding RNAs in cancer diagnostics / E.M. Reis, S. Verjovski Almeida // Front. Genet. 2012. Vol. 3, 32.
- Xie, H. Plasma HULC as a promising novel biomarker for the detection of hepatocellular carcinoma / H. Xie, H. Ma, D. Zhou // Bio-Med. Res. Int. – 2013. DOI: 10.1155/2013/136106
- 6. Investigation of circulating lncRNA s in B-cell neoplasms / M. Isin [et al.] // Clin. Chim. Acta. 2014. Vol. 431. P. 255-259.
- Decreased expression of lncrna gas5 predicts a poor prognosis in cervical cancer / Cao S. [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2014. Vol. 7. P. 6776-6783.
- Long non-coding RNA HOTAIR is associated with human cervical cancer progression / H.J. Kim [et al.] // Int. J. Oncol. 2015. Vol. 46. 2 – P. 521-530
- MALAT-1 long non-coding RNA is overexpressed in cervical cancer metastasis and promotes cell proliferation, invasion and migration / Y. Zhang [et al.] // J. BUON. – 2015. – Vol. 20, 6. – P. 1497-1503.
- High malat1 expression predicts a poor prognosis of cervical cancer and promotes cancer cell growth and invasion / L. Yang [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2015. – Vol. 19. – P. 3187-3193.
- 11. RNA-RNA interactions enable specific targeting of noncoding RNAs to nascent Pre-mRNAs and chromatin sites / J.M. Engreitz [et al.] // Cell. 2014. Vol. 159, 1. P. 188-199.
- 12. Long noncoding RNA HOTAIR can serve as a common molecular marker for lymph node metastasis: a meta-analysis / B. Cai [et al.] // Tumour Biol. 2014. Vol. 35. P. 8445-8450.
- 13. The lincRNA Hotair is required for epithelial-to-mesenchymal transition and stemness maintenance of cancer cell lines / C. Padua Alves [et al.]// Stem Cells. 2013. Vol. 31. P. 2827-2832.
- CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer / H. Ling [et al.] // Genome Res. – 2013. – Vol. 23. – P. 1446-1461.
- 15. Chen, X. Up-regulation of long non-coding RNA CCAT2 correlates with tumor metastasis and poor prognosis in cervical squamous cell cancer patients / X. Chen, L. Liu, W. Zhu // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015. Vol. 8. P. 13261-13266.

УДК 617.753.2 © М.Н. Астрелин, 2017

М.Н. Астрелин

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ СКЛЕРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ БЛИЗОРУКОСТИ

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», г. Уфа

В настоящее время близорукость является одной из основных причин снижения зрения в мире. Причем отмечается непрерывный рост распространенности данного заболевания. В настоящее время у ученых нет единого мнения обо всех аспектах патогенеза миопии. Однако общепризнанно, что развитие заболевания связано как с воздействием неблагоприятных внешних факторов, так и с наследственной предрасположенностью. Нарушение биомеханических свойств склеры считают одним из ключевых факторов в патогенезе близорукости. Данные нарушения связывают со структурными и биохимическими изменениями в склере: более рыхлое и беспорядочное расположение коллагеновых фибрилл, их расщепление на субъединицы, распад протеогликановых комплексов, пониженное содержание коллагена и гликозаминогликанов, стабилизирующих поперечные сшивки. Кроме того, миопическая склера отличается от нормальной по составу и типу распределения микроэлементов. Экспериментальные и клинические данные указывают на особую роль недостатка стабилизирующих перекрестных связей в ослаблении прочности склеральной ткани при близорукости, что подтверждает необходимость изучения кросслинкинга склеры в качестве нового патогенетически ориентированного метода лечения данного заболевания.

Ключевые слова: близорукость, склера, патогенез, кросслинкинг, ультрафиолет.

M.N. Astrelin

MODERN VIEW ON THE ROLE OF THE SCLERA IN PATHOGENESIS OF MYOPIA

Nowadays myopia is one of the main reasons of vision impairment in the world. There is a continuous increase in the prevalence of this disease. At present, scientists do not agree on all aspects of the pathogenesis of myopia. However, it is generally accepted that the development of the disease is associated both with the impact of unfavorable external factors, and hereditary predisposition. Violation of the biomechanical properties of the sclera is considered one of the key factors in the pathogenesis of myopia. These disorders are associated with structural and biochemical changes in the sclera: a loose and orderless arrangement of collagen fibrils, their splitting into subunits, the collapse of proteoglycan complexes, reduced levels of collagen and glycosaminoglycans, stabilizing transverse sutures. Furthermore, myopic sclera differs from the normal in micronutrient composition and distribution. Experimental and clinical data point to a special role of the lack of stabilizing cross-links in the weakening of the scleral tissue in myopia, which confirms the necessity of studying the cross-linking of the sclera as a new pathogenetically oriented treatment of this disease.

Key words: myopia, sclera, pathogenesis, cross-linking, ultraviolet.

Близорукость (миопия) является одной из основных причин снижения зрения (вплоть до инвалидности) [1]. По современным оценкам в мире насчитывается 1,6 млрд. человек, страдающих близорукостью [2]. Распространенность миопии составляет около 30% в США и Европе, достигает 60% в азиатских странах [3,4]. Причем отмечается непрерывный рост частоты данного заболевания. Так, например, в США за 30 лет заболеваемость миопией увеличилась в 1,7 раза [5,6]. В таких странах, как Китай и Южная Корея, близорукость приняла характер своеобразной эпидемии, достигнув 85-95% среди лиц молодого возраста, причем более чем в 20% случаев наблюдается высокая степень заболевания [7,8]. В России в настоящее время близорукостью страдают свыше 28 млн. человек, не менее 50% из них – прогрессирующей и осложненной [9]. По итогам всероссийской диспансеризации заболеваемость детей и подростков миопией за 1990-2000 гг. выросла в 1,5 раза. В 2000 г. среди выпускников школ частота миопии достигала 26%, гимназий и лицеев – 50%, при этом на долю миопии высокой степени приходилось 10-12% [9, 10]. По данным 2010 г. в структуре инвалидности по зрению в Российской Федерации миопия занимала III место, а детской инвалидности – ІІ [11]. Прогрессирование миопии наблюдается примерно в 50% случаев и до сих пор остается нерешенной проблемой офтальмологии [12].

В настоящее время у ученых нет единого мнения обо всех аспектах патогенеза близорукости. Однако общепризнанно, что развитие заболевания связано как с воздействием неблагоприятных внешних факторов, так и с наследственной предрасположенностью [2,13].

Э.С. Аветисовым была сформулирована трехфакторная теория происхождения миопии [14], согласно которой ключевыми факторами в патогенезе заболевания являются несоответствие между возможностями ослабленного аккомодационного аппарата глаза и зрительной нагрузкой, а также ослабление прочностных свойств склеры на фоне генетической предрасположенности.

Наследование миопии встречается в моно- и полигенной формах. Моногенное наследование наблюдается редко и может происходить как аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное или сцепленное с Х-хромосомой. Полигенное наследование встречается намного чаще. Идентифицированы гены, ответственные за развитие миопии свыше 6 диоптрий в хромосомах 1-5, 7, 8, 10-12, 14, 17-22. Гены, ответственные за миопию

менее 6 диоптрий, были обнаружены в хромосоме 7 [2,15-19].

В настоящее время общепризнанно, что наиболее важный фактор в развитии близорукости - это длительная напряженная зрительная работа на близком расстоянии, вызывающая чрезмерное напряжение аккомодационного аппарата [2,9,13]. Однако клинические и экспериментальные данные [20,21,22] говорят о том, что не аккомодация сама по себе, а существование оптической дефокусировки и нечеткого изображения на сетчатке вследствие нарушения аккомодационной способности может явиться пусковым механизмом миопии [2,9]. Причем убедительно выглядят и предположения о роли в дальнейшем прогрессировании заболевания периферического дефокуса, возникающего из-за эллипсоидной формы миопичного глазного яблока [23-25].

Развитие осевой миопии характеризуется удлинением глазного яблока, увеличением его переднезадней оси [26], что сопровождается растяжением и истончением склеры. Так, при высокой степени заболевания толщина фиброзной оболочки в области заднего полюса составляет лишь $0,67\pm0,33$ мм, между задним полюсом и экватором – $0,47\pm0,19$ мм [14,27-29].

Вместе с истончением наблюдается и снижение биомеханической прочности склеральной ткани [30]. По величине продольного модуля упругости склера глаз взрослых с миопией средней и высокой степеней не отличается от нормы лишь в передней области, в то время как в области экватора и заднего полюса его величина снижена почти до уровня, характерного для детских глаз [9], что в 1,2-1,3 раза ниже по сравнению с нормой [4,31]. Диапазон обратимых упругих деформаций сокращается в 1,5-2 раза, а область необратимых пластических деформаций возрастает в 1,5-2,5 раза (область упругих деформаций сокращается до 1/3 от величины максимальной деформации). При этом пороговые значения напряжений, при которых деформации становятся необратимыми, оказываются ниже нормы. То есть этот переход для миопической склеры происходит, в отличие от нормальной ткани, уже при физиологических или субфизиологических нагрузках [9,32,33].

Биомеханические изменения склеры при близорукости обусловлены ее структурными и трофическими нарушениями [34] — пониженным содержанием коллагена, гликозаминогликанов, внутри- и межмолекулярных поперечных сшивок, повышенным содержанием растворимых фракций коллагена. Кроме

того, в миопической склере нарушен и состав микроэлементов. В ней отсутствуют бор, хром и алюминий, снижено содержание железа, меди, цинка, играющих важную роль в образовании стабилизирующих поперечных связей в коллагеновых волокнах, а также в антиоксидантной защите [4,14,35-39].

С помощью электронной микроскопии были выявлены нарушения ультраструктуры склеры при близорукости – снижение плотности и диаметра коллагеновых фибрилл, их более беспорядочное расположение [40-43]. При миопии слабой степени иногда встречается начальное расщепление волокон на более мелкие субъединицы. При средней степени заболевания данный процесс становится более распространенным, но сохраняет очаговое расположение. Отмечается разрушение протеогликанов. При миопии высокой степени наблюдается зернистый распад фибрилл (в результате дезагрегации молекул коллагена) и основного вещества склеры. Активированные фиброкласты резорбируют обломки разрушенных фибрилл. Часть фибробластов преобразуется в миофибробласты [14].

Таким образом, при миопии происходят морфологические, биохимические и структурные изменения, приводящие к нарушению биомеханических параметров склеральной ткани.

Одна из основных функций склеральной оболочки – создание каркаса глазного яблока, поддержание его формы и размера [44-46]. Миопичная склера, характеризующаяся сниженными упругопрочностными свойствами, не может полноценно выполнять эту функцию. В связи с этим многие ученые отводят ей одну из ключевых ролей в развитии прогрессирующей миопии [4,13,14,47].

Причем снижение прочностных свойств склеры при миопии связывают прежде всего с недостатком стабилизирующих перекрестных интра- и интермолекулярных связей в склеральной ткани (их количество снижено примерно на 15% в области экватора и на 12% - в заднем полюсе) [9,31,48,49].

Важность перекрестных сшивок в патогенезе заболевания подтверждается экспериментальными и клиническими данными. Так, блокирование естественного процесса кросслинкинга в склере ускоряло развитие моделируемой миопии у лабораторных животных [50]. Прогрессирование заболевания не встречается у пожилых людей [51], так как происходит повышение жесткости склеральной ткани в результате возрастного кросслинкинга коллагена [4,52]. У пациентов с сахарным диабетом, при котором образуются дополнительные глюкозоиндуцированные связи в коллагене, осевая миопия встречается крайне редко [53,54]. Близорукость высокой степени, синдром голубых склер и кератоконус были описаны при синдроме Элерса-Данлоса, который характеризуется недостатком межмолекулярных перекрестных связей в коллагеновых волокнах [55].

В связи с этим был предложен новый метод лечения прогрессирующей близорукости, направленный на увеличение количества стабилизирующих сшивок склеральной ткани - кросслинкинг склеры [56-59]. Кросслинкинг – это образование дополнительных химических связей между макромолекулами, которое делает материал прочнее [60-63]. С 2003 года кросслинкинг роговицы с рибофлавином и ультрафиолетом А успешно применяется для лечения кератэктазий, в основе патогенеза которых также лежит биомеханическая слабость фиброзной оболочки глаза – роговицы [64-67]. В настоящее время разработка метода кросслинкинга склеры находится на экспериментальном этапе [56]. Результаты исследований на лабораторных животных весьма перспективны [68-70]. Однако еще остается ряд нерешенных вопросов, препятствующих внедрению новой процедуры в клинику [71,72].

Таким образом, патогенез близорукости все еще до конца не изучен, остается ряд спорных моментов. Однако обширные клинические и экспериментальные данные подтверждают одну из ключевых ролей склеры в прогрессировании данного заболевания.

Сведения об авторе статьи:

Астрелин Михаил Николаевич – научный сотрудник отделения хирургии роговицы и хрусталика ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ». Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90. E-mail: astrelin87@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- $1. \quad McCarty, C.A. \ Myopia \ and \ Vision \ 2020 \ / \ C.A. \ McCarty, H.R. \ Taylor \ // \ Am. \ J. \ Ophthalmol. \ -2000. \ -Vol. \ 129, \\ Ne \ 4. \ -P. \ 525-527. \ MeCarty, \ MeCar$
- 2. Czepita, D. Myopia: incidence, pathogenesis, management and new possibilities of treatment / D. Czepita // Российский офтальмологический журнал. 2014. Т. 7, № 1. С. 96-101.
- 3. Myopia: attempts to arrest progression / S.M. Saw [et al.] // Brit. J. Ophthalmol. 2002. Vol. 86, № 11. P. 1306-1311.
- McBrien, N. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia / N. McBrien, A. Gentle // Prog. Retin. Eye Res. – 2003. – Vol. 22, №3. – P. 307-338.
- 5. Morgan, I.G. Myopia / I.G. Morgan, K. Ohno-Matsui, S.M. Saw // Lancet. 2012. Vol. 379, No9827. P. 1739-1748.
- Vitale, S. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971-1972 and 1999-2004 / S. Vitale, R.D. Sperduto, F.L. Ferris // Arch. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 127, №12. – P. 1632-1639.

- 7. High prevalence of myopia and high myopia in 5060 Chinese university students in Shanghai / J. Sun [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. Vol. 53, №12. P. 7504-7509.
- 8. Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19-year-old male conscripts in Seoul, South Korea / S.K. Jung [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. −2012. − Vol. 53, №9. − P. 5579-5583.
- Иомдина, Е.Н. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения / Е.Н. Иомдина, С.М. Бауэр, К.Е. Котляр. М.: Реал Тайм, 2015. – 208 с.: ил.
- 10. Нероев, В.В. Новые аспекты проблемы патологии сетчатки и зрительного нерва / В.В. Нероев // Вестн. офтальмол. 2000. Т. 116, № 5. С. 14-16.
- 11. Либман, Е.С. Инвалидность вследствие нарушения зрения в России / Е.С. Либман, Д.П. Рязанов, Э.В. Калеева // V Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. научн. тр. научно-практ. конф. с международным участием. М., 2012. С. 797-798.
- 12. A retrospective study of myopia progression in adult contact lens wearers / M.A. Bullimore [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002. Vol. 43, № 7. P. 2110-2113.
- 13. Rada, J.A. The sclera and myopia / J.A. Rada, S. Shelton, T.T. Norton // Exp. Eye Res. 2006. Vol. 82, № 2. P. 185-200.
- 14. Аветисов, Э.С. Близорукость / Э.С. Аветисов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2002. 288 с.: ил.
- 15. Czepita, D. Myopia epidemiology, pathogenesis, present and coming possibilities of treatment / D. Czepita // Case Rep. Clin. Pract. Rev. 2002. Vol. 3, № 4. P. 294-300.
- 16. Epidemiology, genetics and treatments for myopia / L. Yu [et al.] // Int. J. Ophthalmol. 2011. Vol. 4, № 6. P. 658-669.
- 17. Wojciechowski, R. Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error / R. Wojciechowski // Clin. Genet. 2011. Vol. 79, № 4. P. 301-320.
- 18. Morgan, I.G. Myopia / I.G. Morgan, K. Ohno-Matsui, S.M. Saw // Lancet. 2012. Vol. 379, № 9827. P. 1739-1748.
- 19. Goh, L.K. New approaches in the genetics of myopia / L.K. Goh, R. Metlapally, T. Young. In: Myopia. Animal models to clinical trials. Singapore: World Scientific, 2010. P. 163-182.
- 20. Raviola, E. Animal model of myopia / E. Raviola, T.N. Wiessel // New Engl. J. Med. 1985. Vol. 312, № 25. P. 1609-1615.
- 21. Developing eyes that lack accommodation grow to compensate for imposed defocus / F. Schaeffel [et al.] // Vis. Neurosci. 1990. Vol. 4, № 2. P. 177-183.
- 22. Wallman, J. Retinal influences on sclera underlie visual deprivation myopia / J. Wallman // Ciba Found. Symp. 1990. Vol. 155. P. 126-134.
- 23. Pan, C.W. Worldwide prevalence and risk factors for myopia / C.W. Pan, D. Ramamurthy, S.M. Saw // Ophthalmic Physiol. Opt. 2012. Vol. 32, № 1. P. 3-16.
- 24. Sivak, J. The cause(s) of myopia and the efforts that have been made to prevent it / J. Sivak // Clin. Exp. Optom. 2012. Vol. 95, № 6. P. 572-582.
- Peripheral refraction in myopia corrected with spectacles versus contact lenses / S. Backhouse [et al.] // Ophthalmic Physiol. Opt. 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 294-303.
- 26. Relationship between central corneal thickness, refractive error, corneal curvature, anterior chamber depth and axial length / M.J. Chen [et al.] // J. Chin. Med. Assoc. 2009. Vol. 72, № 3. P. 133-137.
- 27. Comparison of Corneal Layers and Anterior Sclera in Emmetropic and Myopic Eyes / G. Pekel [et al.] // Cornea. 2015. Vol. 34, № 7. P. 786-790.
- 28. Shape of the myopic eye as seen with high-resolution magnetic resonance imaging / H.M. Cheng [et al.] // Optom. Vis. Sci. 1992. Vol. 69, № 9. P. 698-701.
- 29. Vurgese, S. Scleral thickness in human eyes / S. Vurgese, S. Panda-Jonas, J.B. Jonas // PLoSOne. 2012. Vol. 7, № 1. e29692.
- 30. Sergienko, N.M. The scleral rigidity of eyes with different refractions / N.M. Sergienko, I. Shargorogska // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2012. Vol. 250, № 7. P. 1009-1012.
- 31. Iomdina, E.N. Certain biomechanical properties and crosslinking of the sclera shell of the eye in progressive myopia / E.N. Iomdina, V.A. Daragan, E.E. Ilyina. In: Proceedings of XIVth congress on biomechanics. Paris: International Society of Biomechanics, 1993. P. 616-617.
- 32. Иомдина, Е.Н. Биомеханическое состояние склеры и эффективность склеропластики при прогрессирующей миопии / Е.Н. Иомдина, Ф.Е. Фридман, Э.Ш. Шамхалова // Функциональная реабилитация в офтальмологии. М., 1991. С. 111-115.
- 33. Biochemical, morphological and biomechanical properties of sclera and their changes in progressive myopia / E.S. Avetisov [et al.] // Exp. Eye Res. 1998. Vol. 67, Suppl. 1. P. 263.
- 34. cAMP level modulates scleral collagen remodeling, a critical step in the development of myopia / Y. Tao [et al.] // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 8. e71441.
- 35. Биохимические аспекты прогрессирующей миопии / Е.Н. Иомдина [и др.] // Офтальмологический журнал. 1988. № 3. С. 155-158.
- 36. Обмен меди в склеральной ткани и возможности его коррекции при миопии / Э.С. Аветисов [и др.] // Вестник офтальмологии. 1991. № 5. С. 31-34.
- 37. Иомдина, Е.Н. Уровень поперечного связывания коллагена и содержание меди в склеральной оболочке глаза при миопии / Е.Н. Иомдина, М.И. Винецкая // Актуальные проблемы детской офтальмологии. СПб., 1995. С. 133-134.
- 38. Iomdina, E.N. The content of trace elements of the sclera and its elastic properties in myopia / E.N. Iomdina, M.I. Vinetskaya // Exp. Eye Res. 1998. Vol. 67, Suppl 1. P. 68.
- 39. A study of biochemical and biomechanical qualities of normal and myopic eye sclera in humans of different age groups / E.S. Avetisov [et al.] // Metab. Pediatr. Syst. Ophthalmol. 1983. Vol. 7, № 4. P. 183-188.
- Curtin, B.J. Scleral changes in pathological myopia / B.J. Curtin, C.C. Teng // Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 1958. Vol. 62, № 6. P. 777-788.
- 41. Curtin, B.J. Normal and staphylomatous sclera of high myopia. An electron microscopic study / B.J. Curtin, T. Iwamoto, D.P. Renaldo // Arch. Ophthalmol. −1979. − Vol. 97, № 5. − P. 912-915.
- 42. Liu, K.R. Electron microscopic studies of the scleral collagen fiber in excessively high myopia / K.R. Liu, M.S. Chen, L.S. Ko // J. Formosan. Med. Assoc. 1986. Vol. 85, № 11. P. 1032-1038.
- 43. McBrien, N.A. Structural and ultrastructural changes to the sclera in a mammalian model of high myopia / N.A. McBrien, L.M. Cornell, A. Gentle/ / Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. − 2001. − Vol. 42, № 10. − P. 2179-2187.
- 44. Вит, В.В. Строение зрительной системы человека: учебное пособие / В.В. Вит. Одесса: Астропринт, 2010. 664 с.
- 45. Сомов, Е.Е. Клиническая анатомия органа зрения человека / Е.Е. Сомов. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 136 с.: ил.
- Metlapally, R. Scleral mechanisms underlying ocular growth and myopia / R. Metlapally, C.F. Wildsoet // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2015. – Vol. 134. – P. 241-248.
- 47. Myopia: a collagen disease? / Y. Yang [et al.] // Med. Hypotheses. 2009. Vol. 73, №4. P. 485-487.
- 48. Funata, M. Scleral change in experimentally myopic monkeys / M. Funata, T. Tokoro // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1990. Vol. 228. P. 174-179.
- Иомдина, Е.Н. Биомеханические и биохимические нарушения склеры при прогрессирующей близорукости и методы их коррекции / Е.Н. Иомдина // Зрительные функции и их коррекция у детей. – М., 2005. – С. 163-183.
- 50. McBrien, N.A. Prevention of collagen crosslinking increases form-deprivation myopia in tree shrew / N.A. McBrien, T.T. Norton // Exp. Eye Res. − 1994. − Vol. 59, № 4. − P. 475-486.
- 51. Bell, G.R. A review of the sclera and its role in myopia / G.R. Bell // J. Am. Optom. Assoc. 1978. Vol. 49. P. 1399-1403.

- 52. Bailey, A.J. Structure, function and ageing of the collagens of the eye / A.J. Bailey// Eye. 1987. Vol. 1. P. 175-183.
- 53. Long term influence of insulin dependent diabetes mellitus on refraction and its components: a population based twin study / N. Logstrup [et al.] // Br. J. Ophthalmol. − 1997. − Vol. 81, №5. − P. 343-349.
- 54. Axial length in patients with diabetes / L. Pierro [et al.] // Retina. 1999. Vol. 19, № 5. P. 401-404.
- 55. Mechanic, G. Crosslinking of collagen in a heritable disorder of connective tissue: Ehlers-Danlos syndrome / G. Mechanic // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1972. Vol. 47, № 1. P. 267-272.
- 56. Кросслинкинг склеры с рибофлавином и ультрафиолетом А (UVA). Обзор литературы / М.М. Бикбов [и др.] // Офтальмология. 2015. Т. 12, № 4. С. 4-8.
- 57. Wollensak, G. Collagen crosslinking of human and porcine sclera / G. Wollensak, E. Spoerl // J. Cataract Refract. Surg. 2004. Vol. 30, № 3. P. 689-695.
- 58. Structural response of human corneal and scleral tissues to collagen cross-linking treatment with riboflavin and ultraviolet A light / S. Choi [et al.] // Lasers Med. Sci. 2013. Vol. 28, № 5. P. 1289-1296.
- 59. Regional Biomechanical properties of human sclera after cross-linking by riboflavin/ultraviolet A / M. Wang [et al.] // J. Refract. Surg. 2012. Vol. 28. P. 723-728.
- 60. Бикбов, М.М. Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение) / М.М. Бикбов, Г.М. Бикбова. М.: Изд-во Офтальмология, 2011. 164 с., ил.
- 61. Bikbova, G. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin / G. Bikbova, M. Bikbov // Acta Ophthalmologica. 2014. Vol. 92, № 1 P. 30-34.
- 62. Бикбов, М.М. Применение кросслинкинга роговичного коллагена в лечении буллезной кератопатии / М.М. Бикбов, Г.М. Бикбова, А.Ф. Хабибуллин // Офтальмохирургия. 2011. № 1. С. 24-27.
- 63. Бикбова, Г.М. Терапевтический потенциал кросслинкинга в лечении буллезной кератопатии / Г.М. Бикбова, М.М. Бикбов // Офтальмохирургия. 2009. № 2. С. 30-33.
- 64. Бикбов, М.М. Кросслинкинг роговичного коллагена в лечении кератоконуса / М.М. Бикбов, Г.М. Бикбова, А.Ф. Хабибуллин // Вестник офтальмологии. 2011. Т. 127, № 5. С. 21-25.
- 65. Бикбов, М.М. Результаты лечения кератоконуса методом имплантации интрастромальных роговичных колец MyoRing в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена / М.М. Бикбов, Г.М. Бикбов // Офтальмохирургия. 2012. № 4. С. 6-9.
- 66. Бикбов, М.М. Метод перекрестного связывания коллагена роговицы при кератоконусе. Обзор литературы / М.М. Бикбов, В.К. Суркова // Офтальмология. 2014. Т. 11, № 3. С. 13-18.
- суркова // Офтальмология. 2014. 1. 11, № 3. С. 19-16.

 67. Бикбов, М.М. Результаты кросслинкинга роговичного коллагена в лечении кератоконуса / М.М. Бикбов, В.А. Заболотная // Практическая медицина. 2012. Т. 59, № 4. С. 85-86.
- 68. Влияние кросслинкинга с рибофлавином/ультрафиолетом А на биомеханическую прочность склеры в эксперименте (пилотное исследование) / М.М. Бикбов [и др.] // Точка зрения. Восток-Запад. 2016. № 4. С. 5-7.
- 69. Scleral Cross-Linking Using Riboflavin UVA Irradiation for the Prevention of Myopia Progression in a Guinea Pig Model: Blocked Axial Extension and Altered Scleral Microstructure / S. Liu [et al.] // PLoS ONE. 2016. Vol. 11, № 11. e0165792.
- 70. Scleral cross-linking using riboflavin and ultraviolet-A radiation for prevention of progressive myopia in a rabbit model / A. Dotan [et al.] // Exp. Eye Res. 2014. Vol. 127. P. 190-195.
- 71. Cross-linking of scleral collagen in the rabbit using riboflavin and UVA / G. Wollensak [et al.] // Acta Ophthalmol Scand. 2005. Vol. 83, № 4. P. 477-482.
- 72. Safety evaluation of rabbit eyes on scleral collagen cross-linking by riboflavin and ultraviolet A / M. Wang [et al.] // Clin. Exp. Ophthalmol. 2015. Vol. 43, № 2. P. 156-163.

ЮБИЛЕИ

РУСЛАН САГИТОВИЧ НАСИБУЛЛИН (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Насибуллин Руслан Сагитович родился 4 декабря 1937 года в с. Азнакаево ТАССР. В 1961 году с золотой медалью окончил среднюю школу. В том же году поступил в Казанский государственный университет на физический факультет по специальности «Радиофизика» и окончил его с красным дипломом.

Руслан Сагитович начал свою трудовую деятельность на 2 курсе физического факультета Казанского государственного университета. Энергичного, талантливого и трудолюбивого студента заметил известный в стране и единственный в то время специалист по ЯМР-спектроскопии профессор Ю.Ю. Самитов и пригласил к себе в лабораторию.

Работая в группе профессора Ю.Ю. Самитова, Руслан Сагитович участвовал в разработке и изготовлении первого в СССР

лабораторного ЯМР-спектрометра, который использовался для подтверждения химической структуры синтезируемых соединений не только в Институте органической и физической химии имени А.Е. Арбузова (г. Казань), но и в других исследовательских центрах СССР. На старших курсах Руслан Сагитович участвовал в арктических экспедициях — на остров Шпицберген (Норвегия, Россия), в рамках которых решались вопросы обороноспособности страны. В студенческие годы занимался альпинизмом и покорил многие вершины Кавказа.

После окончания Казанского государственного университета был распределен в Республику Судан, в последующем был перераспределен в Госкомитет Авиационной техники СССР. Работал на предприятии п/я №140 по специальности «Радиофизика».

Трудовую деятельность в Башкортостане Руслан Сагитович начинал в Институте органической химии БФАН СССР, а с 1975 года работал в отделе физики и математики БФАН СССР старшим научным сотрудником и одновременно ученым секретарем БФАН.

С 1982 года Руслан Сагитович заведует кафедрой медицинской физики с курсом информатики БГМИ.

При нем основным научным направлением кафедры стало исследование молекулярного механизма действия биологически активных молекул на клеточные мембраны. Научные усилия Руслана Сагитовича в исследовании молекулярного механизма биологической активности направлены на развитие досимптомной медицины. Он впервые сформулировал и конкретизировал задачи досимптомной медицины, создал лабораторию радиоспектроскопии ЯМР при БГМУ и проводил фундаментальные физические эксперименты на молекулярном уровне. Ему удалось создать математическую модель взаимодействия некоторых биологически активных молекул, содержащих атомы азота в гетероцикле, и флавоноидов с фосфолипидами клеточных мембран. Профессор Р.С. Насибуллин впервые совместно с сотрудниками кафедры описал образование комплексов между некоторыми гетероциклическими молекулами, содержащими атомы азота, с фосфолипидами клеточных мембран, обусловливающие изменения конформационных свойств, электронной структуры этих молекул и проницаемости клеточных мембран. Р.С. Насибуллиным получен полный тензор квадрупольной связи ядер азота ряда биологически активных молекул. Им обнаружен новый механизм разрушения клеточных мембран диоксинами. Кафедра неоднократно выполняла научные исследования по грантам РФФИ.

Р.С. Насибуллиным опубликовано более 200 научных трудов, запатентовано 3 изобретения. Он создал научную школу. В разные годы на кафедре под его руководством защитили кандидатские диссертации Г.Н. Загитов и М.Х. Зелеев, получившие впоследствии ученое звание доцента, которые продолжают совместную деятельность на этой же кафедре. Всего Руслан Сагитович подготовил более 10 кандидатов и 3 докторов наук.

Студенты БГМУ, посещающие научный кружок на кафедре, более 20 раз занимали призовые места на олимпиадах среди технических университетов СССР и России.

Долгое время Руслан Сагитович был членом редколлегии нескольких научных журналов, членом научного методического совета Министерства образования СССР, членом правления биофизического общества (Лос-Анджелес, США), членом диссертационного совета. В течение пяти лет был председателем Государственной аттестационной комиссии по специальности «Физика» и «Радиофизика» на физическом факультете Башкирского государственного университета

Руслан Сагитович прекрасный семьянин, примерный отец, воспитавший сына и дочь, и обожаемый дед. В свободное время увлекается столярным делом и резьбой по дереву.

Руслан Сагитович пользуется заслуженным уважением среди студентов и сотрудников.

В этот знаменательный день желаем не останавливаться на достигнутом, продолжать наставлять и готовить молодых специалистов.

Уважаемый Руслан Сагитович, крепкого Вам здоровья, активного долголетия.

С уважением, коллектив кафедры медицинской физики

ЕВГЕНИЙ КОНСТАНТИНОВИЧ АЛЕХИН (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



10 декабря 2017 г. заведующему кафедрой фармакологии Башкирского государственного медицинского университета, Заслуженному деятелю науки Республики Башкортостан, Заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору Евгению Константиновичу Алехину исполнилось 75 лет. Е.К. Алехин является одним из ведущих фармакологов страны, известным специалистом в области иммунофармакологии. Его работы хорошо известны в России и за рубежом.

Е.К. Алехин в 1966 г. окончил лечебный факультет Башкирского государственного медицинского института. С 1966 по 1990 гг. прошел путь от аспиранта, ассистента и доцента кафедры до заведующего кафедрой фармакологии лечебного факультета, которую возглавляет более 27 лет. Круг его научных интересов

касался прежде всего иммунофармакологии. Совместно с профессором Д.Н. Лазаревой было сформировано новое направление в иммунофармакологии – значение характера иммуносупрессивного фона для реализации действия стимуляторов иммунитета. Е.К. Алехиным выявлены и изучены закономерности комбинированного применения иммуномодуляторов с препаратами ряда других фармакологических групп.

В 1985 г. Е.К. Алехин защитил докторскую диссертацию, крупным достижением в области фармакологии стало теоретическое и экспериментальное обоснование им возможности одновременной разнонаправленной лекарственной модуляции трансплантационного и антиинфекционного иммунитета. Он внес значительный вклад в понимание механизма действия производных пиримидина и бактериальных полисахаридов (продигиозан).

Одной из важных заслуг Е.К. Алехина является создание совместно с профессором Д.Н. Лазаревой нового оригинального стимулятора иммунитета оксиметилурацила. Препарат был разрешен для клинического применения под названием «Иммурег». Монографии по данной проблеме «Стимуляторы иммунитета» (1985), «Иммунотропные свойства лекарственных средств» (1993) до сих пор являются настольными книгами практических врачей.

Е.К. Алехину принадлежат идея и организация исследований по использованию анандина (ветеринарного препарата) и йодантипирина (препарата против клещевого энцефалита) в терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Приказом №269 МЗ РФ от 14.07.2000 г. разрешено медицинское применение анандина, а Фармакологическим комитетом определено новое показание для йодантипирина (приказ №13 от 20.12.2001 г.). Йодантипирин и анандин – первые в мире синтетические препараты для этиопатогенетической терапии ГЛПС.

Е.К. Алехин является автором информационно-методического писем «Лечение геморрагической лихорадки с почечным синдромом» и «Этиопатогенетические методы лечения больных туберкулезом легких».

В течение многих лет Е.К. Алехин руководит разработкой подходов к фармакологической коррекции токсических эндо- и экзогенных воздействий. В последние годы под руководством Е.К. Алехина изучена новая группа соединений – производных азолов, активирующих эндогенные антитоксические механизмы. Среди них выявлены соединения, перспективные в плане создания новых лекарственных препаратов указанной направленности действия.

Под руководством профессора Е.К. Алехина ведутся комплексные исследования биологической активности нового класса тиетансодержащих гетероциклических соединений, выявлена их перспективность для создания новых психотропных средств, отличающихся по химической структуре от известных; изучена связь структура – активность, построена математическая модель для прогноза антидепрессивных свойств, найдены и исследованы эффективные драг-кандидаты, превосходящие по безопасности эталонные антидепрессанты.

Под руководством Евгения Константиновича выполнено 8 докторских и 18 кандидатских диссертаций. Его научные труды отличаются актуальностью рассматриваемых проблем и глубиной анализа. Он автор более 350 научных работ, в числе которых 12 монографий и 39 изобретений.

Профессор Е.К. Алехин интенсивные научные исследования успешно сочетает с большой педагогической, организаторской и общественной работой. С 1988 по 2011 гг. Е.К. Алехин в качестве проректора по научной работе координировал научные исследования в БГМУ, число докторов и кандидатов наук в котором за это время удвоилось.

Е.К. Алехин участвовал в создании и реализации крупных региональных научнопрактических программ (руководитель комплексной программы «Здоровье населения г. Уфы», выполненной по заказу правительства Республики Башкортостан, один из инициаторов и разработчиков медицинского раздела республиканской программы «Диоксин»), «Концепции развития медицинской промышленности Республики Башкортостан», «Концепции развития медицинской науки в РБ на 2001 – 2005 гг. и до 2010 г.», руководил одним из проектов в рамках направления 01 ГНТП РФ «Создание новых лекарственных средств методами химического и биологического синтеза».

Е.К. Алехин был вдохновителем и организатором совместных исследований БГМУ и РГНИИЦПК им. Ю.А. Гагарина по постполетной реабилитации космонавтов.

Е.К. Алехин – опытный наставник, который на протяжении 48 лет преподает студентам и врачам фармакологию и клиническую фармакологию.

Он является членом правления Российского научного общества фармакологов, членом диссертационного совета, членом отделения медицинских наук АН РБ.

Е.К. Алехин, являясь одним из ведущих специалистов республики в области лекарственной терапии, систематически консультирует врачей и больных по вопросам новых лекарственных средств, взаимодействия лекарственных препаратов, индивидуального подбора лекарственной терапии, токсичности лекарственных препаратов. Он регулярно участвует в анализе наиболее сложных фармакотерапевтических ситуаций, неоднократно выступал в качестве эксперта по вопросам применения лекарственных и наркотических средств, является членом Формулярной комиссии МЗ РБ.

Высокая ответственность, эрудиция, профессионализм, интеллигентность всегда отличают профессора Е.К. Алехина.

Уважаемый Евгений Константинович! Коллектив кафедры фармакологии поздравляет Вас с юбилеем и желает Вам доброго здоровья, новых творческих успехов и долгих лет плодотворной жизни!

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

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

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

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

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

Требования к оформлению документов

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

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».
- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером A4, 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 Е-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.
- Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии контрастными.
- Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.
- Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.
- 6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.
- ✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.
- ✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.
 - ✓ 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.
- У 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 27.12.2017 г. Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета. Формат $60\times84^{-1}/_8$. Усл.-печ. л. 16,74. Тираж 500 экз. Заказ № 59.

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