

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 17, №1

2018



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2018, Т.17, №1**

**Рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году**

Учредитель

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)**

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-67864 от 06 декабря 2016 г.
ISSN 2225-6016

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых изданий,
в которых должны быть опубликованы основные результаты
диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук,
на соискание учёной степени доктора наук.
(Письмо Минобрнауки России от 01.12.2015 г. №13-6518)

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Подписка на печатную версию – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864э

Подписка на электронную версию – <http://elibrary.ru>

Официальный сайт журнала – <http://sgma.info>

Адрес редакции

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28
Смоленский государственный медицинский университет
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51
E-mail: hypoxia@yandex.ru, normaSGMA@yandex.ru

Подписано в печать 24.04.2018 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

Отпечатано:

в ООО «СГТ»
214000, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16
Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

Главный редактор

Р.С. Козлов,
член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор,
и.о. ректора Смоленского государственного медицинского университета

Административная группа:

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора
А.В. Евсеев, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора
Н.А. Мицюк, докт. истор. наук, отв. секретарь

Редакционная коллегия:

И.И. Абабий, докт. мед. наук, проф. (Республика Молдова, Кишинёв); А.В. Авчинников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И.И. Балаболкин, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); А.В. Борсуков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И. Вавер, докт. фармац. наук, проф. (Польша, Варшава); В.А. Глотов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); А.Г. Грачёва, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); С.Н. Дехнич, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Зинчук, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Е.И. Каманин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, проф. (РФ, Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук, проф. (РФ, Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); А.В. Крикова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); З.А. Лемешко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); С.О. Лосенкова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); В.А. Милягин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); А.М. Миронов, докт. мед. наук, проф. (Италия, Милан); Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.Е. Новиков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, проф. (РФ, Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); И.А. Платонов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, проф. (РФ, Москва); В.А. Правдивцев, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.В. Рафальский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); Т.В. Русова, докт. мед. наук, проф., (РФ, Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Е.М. Спивак, докт. мед. наук, проф. (РФ, Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); Т. Ульрих, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); Г. Хан, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); А.Т. Щастный, докт. мед. наук, доц. (Витебск); А. Ювко, докт. хим. наук, проф. (Польша, Седлице)

Редакторы

М.А. Евсеева, В.Г. Иванова

Отв. за on-line версию

И.М. Лединников

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Овсянникова О.А. Иммуногистохимическая характеристика костного мозга при воздействии сероводородсодержащего газа 5
- Якушина Н.Д., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., Пшеничная А.Г., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Возможное участие OX1R рецепторов орексина А в компульсивном поведении и поддержании уровня тревожности после витального стресса у крыс 10
- Кашченко С.А., Семенчук С.Н. Влияние имунофана на органомерические параметры надпочечников лабораторных животных в эксперименте 19
- Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфофункциональные нарушения в гиппокампе крыс после субтотальной ишемии 24
- Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Смирнов В.Ю., Шейбак Л.Н., Жмакин А.И. Динамика изменений концентраций свободных аминокислот в пейеровых бляшках после введения животным Инфезола40 30
- Кательникова А.Е., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Макаров В.Г., Воробьева В.В., Шиков А.Н. Влияние комплекса гликозилированных полипептидов, выделенных из морских ежей, на активность изоформ циклооксигеназы и 5-липооксигеназу 37
- Койшибаев Ж.М., Тургунов Е.М., Азизов И.С., Жумакаев А.М., Халмуминов Д.Д. Уровень внутрибрюшного давления в динамике развития острой кишечной непроходимости 43
- Евсеев А.В., Сурменев Д.В., Евсеева М.А., Сосин Д.В., Кулагин К.Н., Шалаева О.Е., Путенкова Л.Ю. Защитный эффект металлокомплексных и аминотиоловых антигипоксических веществ в опытах на крысах, переживающих острую гипоксическую гипоксию 48
- Марков А.А., Тимохина Т.Х., Перунова Н.Б., Паромова Я.И. Регулирующее влияние экзометаболитов *Bifidobacterium Bifidum* на пролиферативную активность условно-патогенных микроорганизмов 56
- Мацюк Я.Р., Вороник Ю.Н., Михальчук Е.Ч. Возрастные особенности структуры семенников крыс второго поколения, полученного от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери 63

ОБЗОРЫ

- Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Прекодиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии 69

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Ульрихс Т. Туберкулез как глобальная угроза: усилия по борьбе с туберкулезом на международном и национальном уровнях 80
- Оморов Т.Б., Жолдошбеков Е.Ж., Аvasов Б.А. Течение раневого процесса после холецистэктомии в условиях высокогорья и низкогорья 84

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

- Ovsyannikova O.A. Immunohistochemical characteristic of the bone marrow with the impact of sulfur-containing gas 5
- Yakushina N.D., Tissen I.Yu., Lebedev A.A., Pshenichnaya A.G., Bychkov E.R., Shabanov P.D. Probable participation of OX1R orexin a receptor in the compulsive behavior and support of the level of anxiety after vital stress in rats 10
- Kashchenko S.A., Semenchuk S.N. Influence of imunofan on the organometric parameters of the adrenal glands of laboratory animals in the experiment 19
- Bon L.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. Morphofunctional disturbances in the hippocampus of rats after incomplete ischemia 24
- Shejbak V.M., Pavlyukovec A.Yu., Smirnov V.Yu., Shejbak L.N., Zhmakin A.I. Dynamics of free amino acids concentrations changes in Peyer's patches after introduction of Infesol40 30
- Katelnikova A.E., Kryshen K.L., Makarova M.N., Makarov V.G., Vorobieva V.V., Shikov A.N. Effect of glycosylated polypeptides complex isolated from sea urchin on the activity of cycloxygenase izophores and 5-lipoxygenase 37
- Koishibayev Zh.M., Turgunov Ye.M., Azizov I.S., Zhumakayev A.M., Khalmuminov D.D. Intra-abdominal pressure level in the dynamics of the development of acute intestinal obstruction 43
- Evseev A.V., Surmenev D.V., Evseeva M.A., Sosin D.V., Kulagin K.N., Shalaeva O.Ye., Putenkova L.Yu. Protective effect of metal-complex and aminothiols antihypoxic substances in experiments on rats in acute hypoxic hypoxia 48
- Markov A.A., Timokhina T.H., Perunova N.B., Paromova Ya.I. Regulatory effect of exometabolites bifidobacterium bifidum on the proliferative activity of conditionally pathogenic microorganisms 56
- Macjuk Ja.R., Voronik Ju.N., Mihal'chuk E.Ch. Age features of testes structure of the second generation rats, obtained from female rats, developed in cholestasis of their mother 63

REVIEWS

- Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. Preconditioning as a method of metabolic adaptation to hypoxia and ischemia 69

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

- Ulrichs T. Tuberculosis as a global health threat: global and regional efforts to control tuberculosis 80
- Omorov T.B., Zholdosbekov E.Zh., Avasov B.A. The course of wound process after cholecystectomy in high mountains and low mountains 84

- Некрасов А.Ю., Истомин Н.П., Величко Е.А. Лапароскопическая ненапряжная пластика брюшной стенки при послеоперационных вентральных грыжах 89 Nekrasov A. Y., Istomin N.P., Velichko E.A. Laparoscopic tension-free plasty of abdominal wall with postoperative ventral hernias
- Мурзалиев А.Д., Жолдошбеков Е.Ж., Авазов Б.А. Опыт использования озонотерапии в урологии 94 Murzaliev A.D., Zholdoshebekov E.Zh., Avasov B.A. Ozone therapy in urology
- Кабалык М.А. Взаимосвязи сосудистого ремоделирования и структурного прогрессирования остеоартрита 99 Kabalyk M.A. Interrelationships of vascular remodeling and structural progression of osteoarthritis
- Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С., Алимов А.В., Стешич А.С., Кирсов П.П. Распространенность антимикробной резистентности *Helicobacter pylori* в Смоленской области в 2015-2017 гг. 106 Dehnich N.N., Ivanchik N.V., Kozlov R.S., Alimov A.V., Steshic A.S., Kirsov P.P. The prevalence of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in the Smolensk region in 2015-2017
- Морозова Т.Е., Миннигулов Р.М., Юдина И.Ю., Лычагин А.В. Анализ межлекарственных взаимодействий у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей 112 Morozova T.E., Minnigulov R.M., Yudina I.Y., Lychagin A.V. Analysis of drug interactions in patients undergoing total hip or knee replacement surgery
- Мусин И.И., Яшук А.Г., Масленников А.В., Гайсина К.А., Иваха В.И., Шугинова В.В., Искадарова А.Р. Опыт хирургического гемостаза во время кесарева сечения 120 Musin I.I., Yaschuk A.G., Maslennikov A.V., Gaisina K.A., Ivakha V.I., Shuginova V.V., Iskandarova, A.R. Experience of surgical hemostasis during cesarean section
- Витчук А.В., Ковригина Н.В., Аксенова С.А., Слабкая Е.В., Волкова Е.В., Битюцкая В.В., Мешкова Р.Я. Клиническая эффективность витамина D в комплексной терапии больных с различной степенью активности хронической спонтанной крапивницы 126 Vitchuk A.V., Kovrigina N.V., Aksenova S.A., Slabkaya E.V., Volkova E.V., Bityutskaya V.V., Meshkova R.Ya. Clinical efficacy of vitamin D in complex therapy of varying degrees of activity of chronic spontaneous urticaria
- Сафаров Дж.М., Артыков К.П. Профилактика гемокоагуляционных осложнений при эндопротезировании врожденного вывиха бедра 132 Safarov J.M., Artikov K.P. Prevention of complications in hemocoagulation endoprosthesis congenital hip dislocation
- Лихачев С.А., Вашилин В.В., Буняк А.Г., Алексеев В.В., Забродец Г.В. Глубокая стимуляция мозга у пациентов с болезнью паркинсона: показания, порядок отбора, результаты лечения 137 Likhachev S.A., Vashchylin V.V., Buniak A.G., Alekseevec V.V., Zabrodzec G.V. Deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease: indications, selection procedure, treatment results
- Михалик Д.С., Жуков Г.В., Николаенкова Л.И., Герасимов С.А., Морозова Н.В., Давыдова Ж.А., Новикова М.А. Случай катастрофического антифосфолипидного синдрома 143 Mikhailik D.S., Zhukov G.V., Nikolaenkova L.I., Gerasimov S.A., Morozova N.V., Davydova J.A., Novikova M.A. Clinical case of catastrophic antiphospholipid syndrome
- Пунин А.А., Молотков А.О., Гуляева С.А., Пикалова О.С., Хоруженко О.М., Короткова Е.А., Вендиктова Д.Ю., Максимова Ю.С. Клинический случай сочетания саркоидоза и туберкулеза с потерей зрения 149 Punin A.A., Molotkov A.O., Gulyaeva S.A., Pikalova O.S., Horuzhenko O.M., Korotkova E.A., Venidiktova D.Yu., Maksimova Yu.S. Clinical case of sarcoidosis and tuberculosis in combination with loss of vision
- Никольский А.В., Нарезкин Д.В., Тимошенко Д.В., Федорин П.И. Клиническое наблюдение оссификации гематомы селезенки 155 Nikolsky A.V., Narezkin D.V., Timoshenkov D.V., Fedorin P.I. Clinical observation of ossification of hematoma of the spleen
- Шашмурина В.Р., Купреева И.В., Девликанова Л.И., Лубинская Е.В., Мишутина О.Л. Клинический опыт терапии хронического апикального периодонтита 160 Shashmurina V.R., Kupreeva I.V., Devlikanova L.I., Lubinskaya E.V., Mishutina O.L. Clinical experience of chronic apical periodontitis therapy
- Аболмасов Н.Н., Адаева И.А., Хачатрян А.В., Чеботаренко О.Ю., Лукин О.А. Анализ сроков функционирования и причин удаления опорных зубов при изготовлении искусственных коронок 167 Abolmasov N.N., Adaeva I.A., Khachatryan A.V., Chebotarenko O.Y., Lukin O.A. Analysis of functioning terms and causes of supporting teeth removal in artificial crowns production
- ОБЗОРЫ
- Камышникова К.А., Маслова Н.Н., Довгань Е.В. Современные проблемы вторичной профилактики цереброваскулярных заболеваний 171 Kamyshnikova K.A., Maslova N.N., Dovgan Ye.V. Modern problems of secondary prevention of cerebrovascular diseases
- ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ
- Пушкарева Н.Л., Мицюк Н.А. Повивальные бабки в истории медицины России (XVIII – сер. XIX в.) 179 Mitsyuk N.A., Pushkareva N.L. Midwives in the history of medicine of russia (XVIII – mid. XIX Century)
- ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ
- Удовикова О.И., Иванишкина Е.В., Хибин Л.С., Гапонов Д.О., Жукова И.А. Кафедра пропедевтики внутренних болезней СГМУ: к 95-летию создания 190 Udovikova O.I., Ivanishkina E.V., Hibin L.S., Gaponov D.O., Zhukova I.A. Department of propedeutics of internal diseases of SSMU: to the 95th anniversary of foundation
- Профессор Леонид Семенович Хибин (к 80-летию со дня рождения) 200 Professor Leonid Semenovich Hibin (to the 80th anniversary

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*УДК 616.419-003.219:546.221***ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СЕРОВОДОРОДСОДЕРЖАЩЕГО ГАЗА**© **Овсянникова О.А.***Астраханский государственный медицинский университет, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121**Резюме*

Цель. Процессы, которые происходят в костном мозге имеют важное значение. Поскольку костный мозг является одним из главных органов кроветворной системы, который способствует созданию новых клеток крови взамен погибающих и отмирающих. Основная цель работы заключается в иммуногистохимической характеристике костного мозга на примере Вах, Ki-67 при хроническом воздействии субтоксических доз сероводородсодержащего газа.

Методы. Эксперимент проведен на 40 белых беспородных крысах-самцах. Были сформированы группы 2-х видов: I – контрольные, II – подвергающиеся воздействию серосодержащих поллютантов. Каждый вид состоял из четырех групп по 5 особей в каждой, животные в которых находились на тех же этапах индивидуального развития, что и люди на протяжении постнатального онтогенеза.

Результаты. Автором были выявлены иммуногистохимические особенности костного мозга крыс при хроническом воздействии природным сероводородсодержащим газом в субтоксической концентрации. С помощью различных антител к Вах, Ki-67 оценено состояние костного мозга крыс на различных этапах постнатального онтогенеза.

Заключение. Обнаружено, что наиболее значимым проявлением эксперимента явилась интенсификация апоптоза, проявляемое посредством увеличением проапоптогенного белка (Вах), снижением индекса пролиферации (Ki-67) на всех этапах онтогенеза экспериментальных животных.

Ключевые слова: костный мозг, Вах, Ki-67, сероводородсодержащий газ

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF THE BONE MARROW WITH THE IMPACT OF SULFUR-CONTAINING GAS

Ovsyannikova O.A.

*Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaja St., 414000, Astrakhan, Russia**Abstract*

Objective. The processes that occur in the bone marrow are important since the bone marrow is one of the main organs of the hematopoietic system, which promotes the creation of new blood cells to substitute the dead or dying ones. The main aim of the study was to assess the immunohistochemical characteristics of the bone marrow on the example of Вах, Ki-67 with chronic exposure to sub-toxic doses of hydrogen sulphide-containing gas.

Methods. The experiment was carried out on 40 white mongrel male rats. Groups of two types were formed: I – control group, II – group exposed to sulfur-containing pollutants. Each species contained four groups of 5 individuals in each. The individual development of the animals corresponded to the people's postnatal ontogenesis stages.

Results. The author revealed immunohistochemical features of the bone marrow of rats during chronic exposure to natural hydrogen sulphide-containing gas at the sub-toxic concentration. With the help of various antibodies to Вах, Ki-67, the bone marrow of rats was assessed at various stages of postnatal ontogenesis.

Conclusion. It was found that the most significant manifestation of the experiment was the intensification of apoptosis, characterized by an increase in the proapoptogenic protein (Bax), a decrease in the proliferation index (Ki-67) at all stages of ontogenesis in the experimental animals.

Keywords: bone marrow, Bax, Ki-67, hydrogen sulphide-containing gas

Введение

Клеточное равновесие в нормальном кроветворении подчиняется закону клеточной кинетики: в единицу времени в периферическую кровь поступает и погибает в ней одно и то же количество клеток [10, 4]. Клетки красного костного мозга интересны с точки зрения моделирования самообновляющейся клеточной популяции на основе общего предшественника – стволовой клетки. Сам по себе процесс клеточного деления очень сложен и таит в себе немало опасностей, связанных с возникновением и закреплением соматических мутаций. Чтобы избежать этого, в организме существует система генетического самоконтроля клеток. Если произошел сбой, пролиферация временно останавливается. Если повреждение не удастся исправить, включается программа клеточной гибели, которая не позволяет мутантным клеткам размножаться [13, 3].

Процесс пролиферации и дифференцировки регулируется различными факторами роста и большим количеством цитокинов [5]. В отсутствие этих факторов, клетки, вступившие на определенный этап развития, погибают, в них запускаются механизмы гибели [1].

Литературные данные свидетельствуют, что феномен апоптоза является результатом действия различных факторов, приводящих к гибели клетки [12, 7]. Важным звеном патогенеза апоптоза у лиц занятых на производстве газодобычи является дисбаланс окислительного метаболизма [8, 11].

Методика

Эксперимент проведен на 40 белых беспородных крысах-самцах. Были сформированы группы двух видов: I – контрольные, II – подвергающиеся воздействию серосодержащих поллютантов. Каждый вид состоял из 4-х групп по 5 особей в каждой, животные в которых находились на тех же этапах индивидуального развития, что и люди на протяжении постнатального онтогенеза (табл. 1).

Таблица 1. Соответствие сроков развития экспериментальных животных в соответствии периодами постнатального онтогенеза человека

Человек	Лабораторные крысы	
	Период	Возраст (сутки онтогенеза)
Детский возраст	Неполовозрелый	6-36
Взрослый возраст, I период	Зрелый I	368-398
Взрослый возраст, II период	Зрелый II	472-502
Пожилой возраст	Предстарческий	700-730

Примечание: * – таблица построена по данным, приведенным в работах Западнюк В.И., Западнюк Е.А., 1983 [11] и Гелашвили О.А., 2008 [12]

В экспериментах использовалась концентрация природного газа в газовой смеси камеры, составляющая 90 ± 3 мг/м³ при измерении по сероводороду, что в 30 раз больше предельно допустимой концентрации сероводорода для рабочих зон при одновременном присутствии углеводородов. Концентрация сероводорода в затравочной камере Курляндского измерялась индикаторными трубками фирмы «Auer» (Германия).

В процессе эксперимента были учтены требования к его условиям и необходимой концентрации газа, отраженные в издании ВОЗ «Принципы и методы оценки токсичности химических веществ» (1981), «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003). После фиксации извлеченных органов 10% нейтральным забуференным формалином приготовлены парафиновые блоки. В работе использовались антитела и система детекции фирмы SpringBioscience (США). При проведении иммуногистохимических исследований использовались стекла фирмы Menzel-Glaser (Германия) с поли-L-лизинным покрытием Thermo Scientific (США), что гарантировало фиксацию срезов даже после долгого нахождения их во влажной камере (в течение 3 сут.). Нами изучено иммуногистохимическим методом содержание проапоптогенного белка – Вах в разных возрастных группах в норме и при субтоксическом воздействии серосодержащих поллютантов. Выявлен белок Ki-67 и вычислен индекс

пролиферации (%) путем подсчета количества иммунопозитивных ядер к общему количеству ядер (подсчет производился не менее чем в 10 полях зрения).

Анализ гистологических и иммуногистохимических микропрепаратов проводили с помощью светооптического исследовательского микроскопа «Биолам-И» с высокоразрешающей цветной камерой «ТСА-9.0 Colog» и программным обеспечением «TSView» для цифровой микроскопии.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе проапоптогенного белка Вах выявлено, что в молодой подгруппе животных определяется слабоположительная реакция на данный белок, преимущественно в компактном веществе костной ткани. Губчатое вещество содержит единичные клетки с признаками изучаемого маркера.

По мере старения животных активность проапоптотических белков усиливается (рис.1-А). Определяется положительная реакция на Вах во всех структурных компонентах костной ткани: как в компактном, так и в губчатом веществе. После воздействия субтоксическими дозами серосодержащими поллютантами происходит активация проапоптотических белков во всех изучаемых подгруппах (рис. 1-Б).

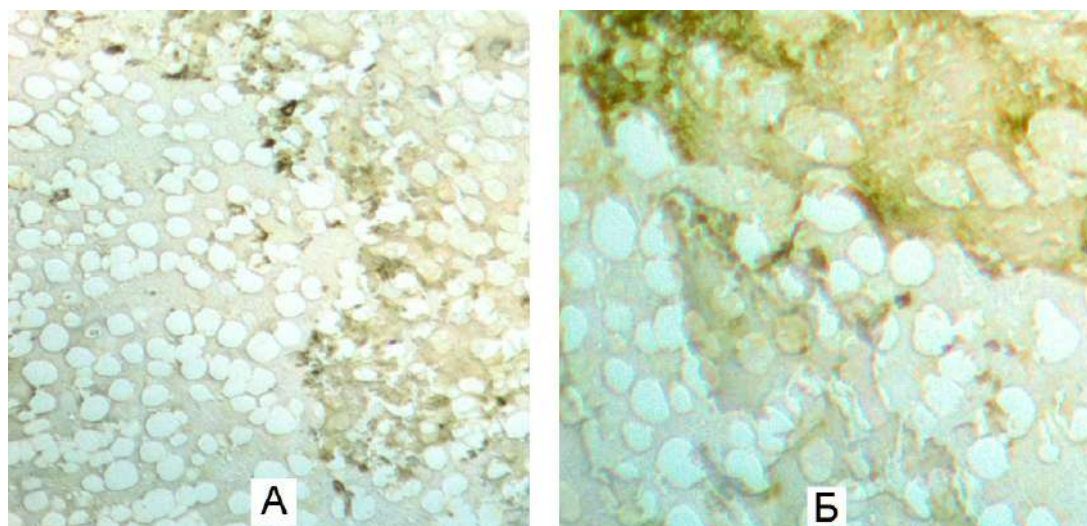


Рис. 1. Реакция на Вах в губчатом веществе костного мозга. А – средне-положительная реакция в предстарческой подгруппе. Б – сильно-положительная реакция в молодой подгруппе на фоне субтоксического воздействия сероводородсодержащим газом. Ув. $\times 20$

Цикл деления или пролиферации клеток можно разделить на две основные «сверочные точки» (checkpoints) S и M и две подготовительные точки – G1 и G2. Патология в одной или нескольких этих фазах, контролирующей клеточный цикл, лежит в основе формирования злокачественных опухолей и их прогрессирования в инвазивные формы. S точка определяется как момент репликации ДНК. Полностью дублированные хромосомы разделяются в ядра каждой из 2 дочерних клеток во время митоза в точку M. Во время G1 и G2 фаз происходит синтез клеточных белков, необходимых для осуществления соответствующей фазы клеточного деления [9].

Универсальным маркером для оценки клеточного цикла является белок Ki-67, по экспрессии которого можно исследовать пролиферативную активность клеток. Антитела к Ki-67 выявляют пролиферирующие клетки, находящиеся в разных фазах цикла. Это наиболее надежный и четкий маркер пролиферации. Антиген Ki-67, представляет собой короткоживущий протеин, он разрушается в течение 1,5-2 ч. Поэтому, антитела к Ki-67 выявляют только делящиеся клетки, так как Ki-67 не успевает накапливаться и не остается в покоящихся клетках [15].

При изучении гистологических препаратов во всех экспериментальных подгруппах отмечался высокий индекс пролиферации [6]. Наибольший регистрировался в молодой подгруппе. На всех изучаемых полях зрения определялись Ki-67-позитивные клетки (рис. 2). После воздействия природным газом индекс пролиферации снизился, выраженность иммуногистохимической реакции уменьшилась, особенно в предстарческой подгруппе животных. Это говорит о том, что на

фоне относительно невысокой интенсивности регенераторных процессов, действие экзогенных поллютантов угнетает пролиферативную активность структур костного мозга.

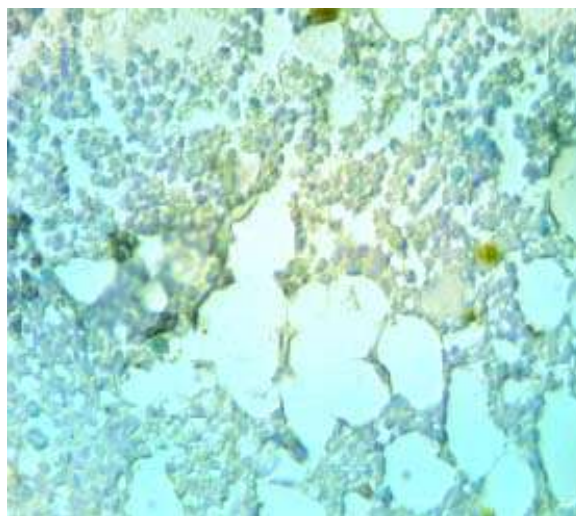


Рис. 2. Положительная Ki-67 реакция в клетках красного костного мозга в молодой подгруппе животных. Ув. $\times 20$

Заключение

Таким образом, выявленные изменения изучаемых иммуногистохимических маркеров полностью согласуются с полученной автором гистологической картиной костного мозга. При хроническом воздействии сероводородсодержащим газом в костном мозге происходит преобладание апоптоза над пролиферацией. Действие экзогенных поллютантов угнетает пролиферативную активность структур костного мозга и зависит от этапа онтогенетического развития. При изучении гистологических препаратов было выявлено, что во всех экспериментальных подгруппах отмечался высокий индекс пролиферации. Последнее является подтверждением того, что действие экзогенных поллютантов угнетает пролиферативную активность структур костного мозга.

Литература (references)

1. Абдрашитова А.Т., Панова Т.Н., Белолопенко И.А., Френкель М.В. Действие хронической сероводородной интоксикации и вредных привычек на активность процессов апоптоза у работников газодобывающего предприятия // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – Т.45, №1. – С. 75-77. [Abdrashitova A.T., Panova T.N., Belolapenko I.A., Frenkel' M.V. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of Volgograd State Medical University. – 2013. – V.45 N1. – P. 75-77. (in Russian)]
2. Арешидзе Д.А., Тимченко Л.Д., Снисаренко Т.А., Козлова М.А. Особенности пролиферативной, апоптической и некротической активности в печени крыс разного возраста при регенерации // Вестник Московского государственного областного университета. Серия «Естественные науки». – 2012. – №2. – С. 5-10. [Areshidze D.A., Timchenko L.D., Snisarenko T.A., Kozlova M.A. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo oblastnogo universiteta. Serija «Estestvennye nauki»*. Bulletin of Moscow State Regional University. Series "Natural Sciences". – 2012. – N2. – С. 5-10. (in Russian)]
3. Бабиченко И.И., Ковязин В.А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста. – М.: РУДН, 2008. – 109 с. [Babichenko I.I., Kovjazin V.A. *Novye metody immunogistohimicheskoj diagnostiki opuholevogo rosta*. New methods of immunohistochemical diagnosis of tumor growth. – Moscow: RUDN. – 109 p. (in Russian)]
4. Блохин, Д.Ю. «Постгеномный взгляд» на проблемы онкогенеза. *Клиническая онкогематология*. – 2009. – Т.2, №3. – С. 277-282. [Blohin, D.Ju. *Klinicheskaja onkogematologija*. Clinical oncohematology. – 2009. – V.2, N3. – С. 277-282. (in Russian)]
5. Веди́на Л.А., Шурылыгина А.В., Сенников С.В. и др. Колониеобразующая активность клеток кишечника // Иммунопатогенез и иммунотерапия основных заболеваний человека: от эксперимента к клинике:

- Материалы 7-й отчетной конференции ГУ НИИКИ СО РАМН. – Новосибирск, 2006. – С. 17-20. [Vedina L.A., Shurylygina A.B., Sennikov C.B. i dr. *Immunopatogeneza i immunoterapija osnovnyh zabolevanij cheloveka: ot jeksperimenta k klinike: Materialy 7-j otchetnoj konferencii GU NIIKI SO RAMN*. Immunopathogenesis and immunotherapy of the main human diseases: from experiment to the clinic: Proceedings of the 7th Reporting Conference of the NIIKI SB RAMS. – Novosibirsk, 2006. – P. 17-20. (in Russian)]
6. Владимирская Е.Б. Апоптоз и его роль в регуляции клеточного равновесия // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – №11. – С. 25-32. [Vladimirskaia E.B. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. Clinical laboratory diagnostics. – 2002. – N11. – P. 25-32. (in Russian)]
 7. Гелашвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т.4, №22. – С.125-126. [Gelashvili O.A. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. Saratov Journal of Medical Scientific Research. – 2008. – V.4, N22. – P. 125-126. (in Russian)]
 8. Зайнуллин В.Г., Москалев А.А. Роль апоптоза в возрастных патологиях. *Онтогенез*. – 2001. – Т.4, №32. – С. 245-251. [Zajnullin V.G., Moskaev A.A. *Ontogenez*. Ontogenesis. – 2001. – V.4, N32. – P. 245–251. (in Russian)]
 9. Залесский, В.Н., Великая, Н.В. Механизмы цитотоксических эффектов активных молекул кислорода и развитие апоптоза. Современные проблемы токсикологии. – 2003. – №1. – С. 11–17. [Zalesckij, V.N., Velikaja, N.V. *Sovremennye problemy toksikologii*. Modern problems of toxicology. – 2003. – N1. – P. 11-17. (in Russian)]
 10. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. – Киев: Вища школа, 1983. – 381 с. [Zapadnjuk, I.P., Zapadnjuk, V.I., Zaharija, E.A. *Laboratornye zhivotnye*. Laboratory animals. – Kyiv: Vishha shkola, 1983. – 318 p. (in Russian)]
 11. Иванова А.А., Дейгин В.И., Владимирская Е.Б. и др. Влияние тимических пептидов на апоптоз клеток крови человека // Гематология и трансфузиология. – 2000. – Т.45, №4. – С. 9-10. [Ivanova A.A., Dejgin V.I., Vladimirskaia E.B. i dr. *Gematologija i transfuziologija*. Hematology and Transfusiology. – 2000. – V.45, N4. – С. 9-10. (in Russian)]
 12. Райхлин Н.Т., Райхлин А.Н. Апоптоз – основные механизмы развития и роль в онкологической практике // Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. Н.Т. Райхлина. – Казань: Слово, 2000. – С. 250-265. [Reichlin N.T., Reichlin A.N. *Rukovodstvo po immunogistohimicheskoj diagnostike opuholej cheloveka / Pod red. N.T. Reichlin*. Guidelines for immunohistochemical diagnosis of human tumors / Ed. N.T. Reichlin. – Kazan: Slovo, 2000. – P. 250-265. (in Russian)]
 13. Резаев А.А., Кудрявцева Е.В., Надеждина И.Н. Интенсивность своднорадикального окисления у рабочих АГПЗ в зависимости от производственного стажа // Болезни рабочих: Материалы Всероссийской научно-практической конференции – Оренбург, 2001. – С. 105-107. [Rezaev A.A., Kudrjavceva E.V., Nadezhdina I.N. *Bolezni rabochih: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii*. Illnesses of workers: Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference. – Orenburg, 2001. – P. 105-107 (in Russian)]
 14. Сибиряк С., Капулер О.М., Курчатова Н.Н. и др. Апоптоз и иммунная система // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2006. –Т.1, №1. – С. 127-133. [Sibiryak S., Kapuler O.M., Kurchatova N.N. i dr. *Apoptoz i immunnaja Sistema*. Apoptosis and the immune system. – 2006. –V.1, N1. – P. 127-133. (in Russian)]
 15. Суханова Г.А., Акбашева О.Е. Апоптоз. – Томск: Изд-во ТПУ, 2009. – 172 с. [Suhanova G.A., Akbasheva O.E. *Apoptoz*. Apoptosis. – Tomsk: Izd-vo TPU, 2009. – 172 p. (in Russian)]

Информация об авторе

Овсянникова Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olga.ovsyannikova@ubogazici.in

УДК 616-092.9+612.82

ВОЗМОЖНОЕ УЧАСТИЕ OX1R РЕЦЕПТОРОВ ОРЕКСИНА А В КОМПУЛЬСИВНОМ ПОВЕДЕНИИ И ПОДДЕРЖАНИИ УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ ПОСЛЕ ВИТАЛЬНОГО СТРЕССА У КРЫС

© Якушина Н.Д.¹, Тиссен И.Ю.¹, Лебедев А.А.¹, Пшеничная А.Г.¹, Бычков Е.Р.^{1,2}, Шабанов П.Д.^{1,2}

¹Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, 6

Резюме

Цель. Исследовали действие антагониста OX1R рецепторов орексина А SB-408124 на проявление компульсивного поведения и уровень тревожности у крыс после предъявления витального стрессорного воздействия в ряде поведенческих тестов: закапывания шариков, приподнятом крестообразном лабиринте, открытом поле и тесте «резидент-интродер».

Методы. В тесте закапывания шариков моделировали поведенческие компоненты obsessions (навязчивость и тревожность) и compulsions (навязчивое поведение). Психическую травму вызывали стрессорным воздействием, суть которого состояла в переживании животным обстоятельств гибели партнера от действий хищника. Группу крыс однократно помещали в террариум к тигровому питону.

Результаты. После действия витального психического стресса у крыс отсроченно (через 7-10 дней) наблюдали 2 сопряженных поведенческих феномена – высокий уровень тревожности и увеличение числа закопанных шариков на фоне снижения коммуникативности, что трактовалось как посттравматическое стрессорное расстройство (ПТСР). Антагонист OX1R рецепторов орексина А SB-408124 (10 мкг) при интраназальном курсовом (7 дней) введении после предъявления витального стрессорного воздействия снижал уровень тревожности, а также нормализовал коммуникативную активность животных и число закопанных шариков, т. е. компульсивное поведение.

Заключение. Таким образом, орексиновая система является важным компонентом реакции на психотравмирующее воздействие. Антагонисты OX1R рецепторов орексина А могут потенциально рассматриваться как корректоры obsessive-compulsive расстройств на фоне ПТСР. Использование интраназального введения антагонистов OX1R рецепторов орексина А в клинике позволит применять малые дозы веществ и этим снижать их возможные токсические эффекты.

Ключевые слова: OX1R рецептор, орексин А, obsessive-compulsive расстройство, компульсивное поведение, тревожность, закапывание шариков, посттравматическое стрессорное расстройство

PROBABLE PARTICIPATION OF OX1R OREXIN A RECEPTOR IN THE COMPULSIVE BEHAVIOR AND SUPPORT OF THE LEVEL OF ANXIETY AFTER VITAL STRESS IN RATS

Yakushina N.D.¹, Tissen I.Yu.¹, Lebedev A.A.¹, Pshenichnaya A.G.¹, Bychkov E.R.^{1,2}, Shabanov P.D.^{1,2}

¹Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia

²S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, acad. Lebedeva St., 194044, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. The aim of the study was to assess the effect of the orexin A OX1R receptor antagonist SB-408124 on the compulsive behavior and the anxiety in rats after the presentation of vital stress in a number of behavioral tests: marble test, elevated plus maze, in the open field and in the test "resident intruder."

Methods. In the marble test, the behavioral components of the obsession (obsessive and obtrusive thoughts) and compulsions (obtrusive behavior), aimed to reduce anxiety, were modeled. Mental trauma was caused by a stressful effect, the essence of which was the experience of the animals of the circumstances of the partner's death from the actions of a predator. A group of rats were placed once in the Python molurus terrarium.

Results. After the action of vital mental stress in rats, two connected behavioral phenomena were observed: a high level of anxiety and an increase in the number of buried balls. This was accompanied by a decrease in communicability. These signs were assessed as posttraumatic stress disorder (PTSD). Intranasal administration (for 7 days) of orexin A antagonist OX1R receptor SB-408124 after presentation of the vital stress reduced the level of anxiety, and normalized the communicative activity of animals and the number of buried balls, i.e. compulsive behavior.

Conclusion. Thus, the orexin system of the brain is an important component of psychotraumatic mechanism. OX1R antagonists of orexin A receptors can potentially be considered as correctors of obsessive-compulsive disorders on the background of PTSD. Intranasal administration of OX1R antagonists of orexin A receptors in clinical settings will allow the use of small doses of the substances and thereby reduce their possible toxic effects.

Keywords: orexin A, OX1R receptor, obsessive-compulsive disorder, compulsive behavior, anxiety, marble burning test, posttraumatic stress disorder

Введение

Среди тревожных расстройств обсессивно-компульсивного расстройство (ОКР) занимает особое место. ОКР интерпретируется, прежде всего, как тревожное заболевание, связанное с появлением навязчивых и тревожных мыслей (обсессии), которые сопровождаются навязчивым поведением (компульсии), направленным на снижение тревоги [29]. Основу фармакотерапии ОКР составляют антидепрессанты, анксиолитики бензодиазепинового ряда и низкие дозы нейролептиков [14]. Эти препараты различаются по спектру действия и эффектам и не снимают с повестки дня поиск новых эффективных лекарственных средств терапии ОКР, в том числе пептидов, не вызывающих побочных эффектов и способных проявлять антикомпульсивную активность в эксперименте. Наиболее информативным тестом оценки в эксперименте ОКР, является закапывание шариков у грызунов [9]. Компульсивное поведение также служит функциональным элементом аддиктивного поведения и рассматривается как нейробиологический компонент алкогольной, наркотической, игровой и других видов зависимости [1, 7, 21].

Одной из мишеней, представляющих заметный практический интерес для лечения стресс-зависимых расстройств эмоциональной сферы, является мозговая система орексиновой регуляции [2]. Орексин представлен в головном мозге двумя пептидами, орексином А и В, которые синтезируются преимущественно в гипоталамусе [26]. Из латерального гипоталамуса они транспортируются в другие отделы ЦНС, где модулируют различные функции, такие как поддержание циркадианного ритма, регуляцию пищевого поведения, систему подкрепления и стресса [13]. Согласно современным представлениям, орексины выполняют ключевую роль в развитии аддиктивных состояний, связанных с активацией систем подкрепления. Особенно важна роль орексинов в реализации эмоциональных реакций на фоне стрессорных факторов. Структурной основой данного действия орексинов является, по-видимому, обширная проекционная сеть связей орексинпродуцирующих нейронов со структурами мезокортиколимбической системы и системой расширенной миндалины. Эти связи могут опосредовать поведение, связанное с аддикцией [2, 4, 13]. Ряд недавних исследований выявили роль орексинов в регуляции стресс-зависимых процессов в ЦНС [15]. Обоснованием этой роли орексиновой регуляции служит взаимодействие орексиновых нейронов с эмоциогенными структурами головного мозга, такими как ядро ложа конечной полоски, голубоватое место, центральное и дорзомедиальное ядра миндалины, гиппокамп, медиальная префронтальная кора [25].

Целью работы явилось исследование действия антагониста OX1R рецепторов орексина А SB-408124 на проявление обсессивно-компульсивного поведения и уровень тревожности после предъявления витального стрессорного воздействия у крыс.

Методика

В работе использовано 76 половозрелых крыс самцов линии Вистар массой 160-180 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Все животные были разделены на несколько экспериментальных групп по 7-10 в каждой. Животных содержали в условиях вивария, в стандартных пластмассовых клетках при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00-20.00 при температуре 22±2°C.

Под психической травмой понимается сильное, непродолжительное воздействие внешних отрицательных обстоятельств, приводящее к развитию негативных эмоциональных реакций типа страха, тревоги, ужаса, отчаяния и других и формированию соматических нарушений (МКБ–10, 1993). Психическую травму моделировали стрессорным воздействием, суть которого состояла в переживании животным обстоятельств гибели партнера от действий хищника [3]. Применяли острую однократную психотравмирующую ситуацию. Группу крыс в количестве 20-22 животных помещали в террариум (размеры 1,2х0,7х1 м) к тигровому питону. Питон удушал и заглатывал одно из животных в присутствии остальных, которые переживали ситуацию гибели сородича. В ходе эксперимента регистрировали следующие поведенческие акты: локомоцию, обнюхивание, движение на месте, вертикальную стойку, груминг, фризинг, покой – сидит спокойно в неподвижной позе. После этого крыс забирали из террариума и на протяжении нескольких дней проводили тестирование поведения.

Тест закапывания шариков (marble test) предложен как модель ОКР, связанного с навязчивыми идеями и действиями [12]. В клетку размером 20×25×17 см насыпали опилки слоем 5 см, сверху равномерно раскладывали 20 стеклянных шариков диаметром 1 см. Крысу помещали в клетку на 30 минут. По истечении этого времени подсчитывали число шариков, закрытых опилками более чем на 2/3 [18, 24]. В данном эксперименте каждое животное тестировали 3 раза.

Свободную двигательную активность крыс исследовали в «открытом поле», представляющим собой круглую площадку диаметром 80 см, ограниченную по окружности непрозрачными бортами высотой 30 см. По всей площади открытого поля равномерно расположены 16 отверстий (норок), диаметром 3 см каждая, предназначенных для выявления видоспецифического компонента исследовательской активности у грызунов (норковый рефлекс). Освещенность открытого поля равнялась 100 лк. Во время опыта экспериментальный вольер находился в специальной звукоизолированной комнате. Наблюдение за животным осуществляли с помощью прикладной телевизионной установки [6]. Продолжительность одного опыта составляла 3 минуты. Каждому отдельному элементарному акту присваивался определенный номер (код): 0 – «локомоция» (поступательное движение тела в горизонтальной плоскости); 1 – «обнюхивание» (принюхивание и повороты головы без существенных изменений координат корпуса в горизонтальной и вертикальной плоскостях). Этот акт может осуществляться в позах «сидя», «стоя», которые трудно различимы без потери его основного биологического значения, поэтому при регистрации не разделялся в зависимости от позы, в которой он появлялся; 2 – «вертикальная стойка» (стойка на задних лапах в центре открытого поля); 3 – груминг (все разновидности этой реакции); 4 – «неподвижность» (покой, сидение, визуально определяемая неподвижность животного обычно в позе «сидя» с подогнутыми конечностями и сгорбленной спиной); 5 – «движение на месте» (изменение координат головы и корпуса в пределах условной окружности, центром которой являются задние конечности животного, координаты которых существенно не меняются. Достигается переступанием передних конечностей при опоре на задние); 6 – «заглядывание в норку» (норковый рефлекс); 7 – «стойка на стенку» (вертикальная стойка на задних лапах с упором передними на стенку вольера). Полученные данные обрабатывали математически с использованием персонального компьютера.

Смысл методики внутривидового поведения «чужак-резидент» состоит в том, что к крупному самцу, постоянно находящемуся в клетке (резиденту) подсаживают более мелкое животное (чужака). Регистрируют число поведенческих проявлений агрессивности и защиты, а также общее число поведенческих актов, описывающих взаимоотношение двух особей крыс [8]. Изучение внутривидового взаимодействия производили в тесте «чужак-резидент» следующим образом. Подопытное животное – «резидент» в течение 1 ч. находилось в клетке размерами 20×36×20 см, после чего к нему подсаживали на 5 мин. второе животное – «чужака». «Чужаками» являлись крысы-самцы массой 170-180 г, т.е. заведомо меньших размеров, чем «резиденты», что создавало условия для зоосоциального доминирования последних. В процессе 5-минутного совместного пребывания «резидента» и «чужака», помещаемого в клетку только на время опыта, регистрировали этограмму поведения «резидента» – общее число, последовательность и длительность всех элементарных актов и поз, образующих внутривидовую общительность, агрессию, защиту и индивидуальное поведение. Общительность включала в себя следующие дискретные акты: приближение, следование за партнером, обнюхивание партнера, груминг загривка или тела, напользание или подпользание под партнера. Агрессия проявлялась в виде вертикальных или боковых стоек (угроза) или атаки. Социальная пассивность выражалась различными актами индивидуального поведения: локомоцией, обнюхиванием, аутогрумингом, движениями на месте, вертикальными стойками, неподвижностью.

Поведение крыс исследовали в установке, представлявшей приподнятый крестообразный лабиринт, который состоял из 2-х открытых рукавов 50×10 см и 2-х закрытых рукавов 50×10 см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга [1]. Высота над

полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, время свешивания с платформы в открытых рукавах и выглядывания из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин.

Селективный антагонист OX1R рецепторов SB-408124 (N-(6,8-Difluoro-2-methyl-4-quinoliny)-N'-[4-(dimethylamino)phenyl]urea, cat. №S2694; Sigma-Aldrich Co. LLC USA), разведенный в дистиллированной воде 0,5 мг/мл, вводили интраназально в дозе 10 мкг в 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю) при помощи стандартной микропипетки в течение 7 дней после стрессорного воздействия. Первое введение SB-408124 осуществляли через 2 ч. после действия стрессогена, поведение тестировали через 2 ч. после последнего его введения

Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ SPSS Sigma Stat 3,0, GraphPad Prism 6 с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Из непараметрических критериев использовали критерий Краскела-Уоллиса для сравнения групп. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для представления полученных данных использовали такие показатели описательной статистики, как среднеарифметическое значение и ошибка среднего.

Результаты исследований

В тесте «закапывания шариков» (marble test) число закопанных шариков в группе интактных животных составило $7,4 \pm 1,6$ (табл. 1). После стрессорного воздействия и курса интраназального введения SB-408124 не наблюдали увеличения числа закопанных шариков ($7,9 \pm 1,2$) по сравнению с интактным контролем до стрессорного воздействия. Напротив, после действия стресса (активный контроль после стресса) через 7 дней введения 0,9% раствора NaCl наблюдалось достоверное $p < 0,05$ увеличение числа закопанных шариков до $13,2 \pm 2,4$ в сравнении с интактным контролем до стресса. После курса интраназального введения SB-408124 число закопанных шариков ($7,9 \pm 1,2$) было достоверно ниже $p < 0,05$ по сравнению с активным контролем после стрессорного воздействия ($13,2 \pm 2,4$).

Таблица 1. Оценка компульсивного поведения в тесте закапывания шариков и уровня тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте после предъявления витального стрессорного воздействия у крыс

Тест	Интактные животные (интактный контроль)	7 дней 0,9% раствор NaCl после стресса	7 дней SB-408124 после стресса
«Закапывание шариков» (число закопанных шариков за 30 мин.)	$7,4 \pm 1,6$	$13,2 \pm 2,4^*$	$7,9 \pm 1,2^\#$
Приподнятый крестообразный лабиринт (время в открытых рукавах, с)	$92,1 \pm 28,0$	$19,0 \pm 6,81^{**}$	$53,2 \pm 19,7^\#$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ в сравнении с интактным контролем, # – $p < 0,05$ в сравнении с активным контролем (7 дней 0,9% раствор NaCl после стресса)

В «приподнятом крестообразном лабиринте» в контрольной группе животных время нахождения в светлом рукаве составило $92,1 \pm 28,0$ с, время нахождения в темном рукаве составило $207,8 \pm 28,0$ с. Число свешиваний в данной группе составило $5,8 \pm 1,1$ актов, число перебежек по рукавам – $5,1 \pm 1,2$ актов, число актов груминга – $0,5 \pm 0,5$. В группе стрессированных животных, получавших интраназально физиологический раствор, время нахождения в светлом рукаве составило $19,0 \pm 6,8$ с, время нахождения в темном рукаве – $281,0 \pm 6,8$ с, число свешиваний – $1,3 \pm 0,5$ актов, число перебежек – $1,6 \pm 0,5$ актов, число актов груминга – $0,1 \pm 0,1$. В группе стрессированных животных, получавших интраназально селективный антагонист OX1R рецепторов SB-408124 20 мкл, время нахождения в светлом рукаве составило $53,2 \pm 19,7$ с, время нахождения в темном рукаве – $246,7 \pm 19,7$ с, число свешиваний – $1,8 \pm 0,2$, количество перебежек – $1,7 \pm 0,5$, число актов груминга – $2,0 \pm 1,6$ (табл. 1, 2).

Таблица 2. Оценка уровня тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте после предъявления витального стрессорного воздействия у крыс

Показатель	Интактные животные (интактный контроль)	7 дней 0,9% раствор NaCl после стресса	7 дней SB-408124 после стресса
Время нахождения в открытом рукаве, с	92,1±28,0	19,0±6,8**	53,2±19,7*#
Число свешиваний	5,8±1,1	1,3±0,5*	1,8±0,2*
Число перебежек по рукавам	5,1±1,2	1,6±0,5*	3,4±1,2#
Число актов груминга	0,5±0,5	0,1±0,1*	2,0±1,5

Примечание: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$ в сравнении с интактным контролем, # – $p \leq 0,05$ в сравнении с активным контролем (7 дней 0,9% раствор NaCl после стресса)

В тесте «чужак-резидент» определяли коммуникативные поведенческие акты, акты агрессии, а также общее число двигательных актов. В контрольной группе животных число актов коммуникации составило 12,1±3,2, актов агрессии не наблюдалось. В группе стрессированных животных, получавших интраназально 0,9% раствор NaCl, число актов коммуникации составило 9,8±1,0, актов агрессии также не наблюдалось. В группе стрессированных животных, получавших интраназально антагонист орексина, число актов коммуникации составило 13,3±1,6 актов агрессивного поведения также не было выявлено (табл. 3).

Таблица 3. Оценка уровня агрессивности, защитного поведения и коммуникабельности в тесте «чужак-резидент» после предъявления витального стрессорного воздействия у крыс

Показатель	Интактные животные (интактный контроль)	7 дней 0,9% раствор NaCl после стресса	7 дней SB-408124 после стресса
Груминг	2,5±0,8	2,1±1,4	2,3±1,0
Замирание	1,1±0,5	1,3±0,3	1,3±0,6
Стойка	12,8±3,5	7,8±2,7	10,1±2,0
Коммуникация	12,1±3,2	9,8±1,0*	13,3±1,6#
Агрессия	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0

Примечание: * – $p \leq 0,05$ в сравнении с интактным контролем, # – $p \leq 0,05$ в сравнении с активным контролем (7 дней 0,9% раствор NaCl после стресса)

В «открытом поле» в контрольной группе крыс число пересеченных секторов составляло 50,8±7,1, число заглядываний в норки – 7,5±1,5, число принюхиваний – 7,5±1,1, число актов груминга – 2,6±1,3, число вертикальных стоек – 4,5±2,4, число стоек с упором на стенку – 7,5±1,8, число болюсов дефекации – 3,6±1,4. В группе стрессированных крыс, получавших интраназально 0,9% раствор NaCl, увеличилась представленность груминга (до 4,5±2,5), сократилось число обнюхиваний (до 2,8±0,8), движений в секторе (до 2,6±0,7) и число вертикальных стоек (до 5,0±0,2), но возросло число заглядываний в норки (15,0±1,0, $p \leq 0,05$). В группе стрессированных крыс, получавших SB-408124 20 мкг интраназально, возросло число обнюхиваний (16,9±2,6 актов) и до уровня контроля снизилось число заглядываний в норки (9,4±1,0 актов) по сравнению со стрессированными крысами, получавшими 7 дней 0,9% раствор NaCl после стрессорного воздействия (табл. 4).

Обсуждение результатов исследования

В настоящей работе показано, что антагонист OX1R рецепторов орексина А SB-408124 при интраназальном курсовом (7 дней) введении после предъявления витального стрессорного воздействия обладает анксиолитическим действием и восстанавливает коммуникативную активность животных. Это выражалось в изменении параметров поведения в батарее поведенческих тестов. В «приподнятом крестообразном лабиринте» антагонист орексина А SB-408124 у стрессированных крыс проявлял анксиолитические свойства, увеличивая время нахождения в светлом рукаве. В «открытом поле» SB-408124 не оказывал значимого влияния на двигательную и эмоционально-исследовательскую активность животных. В то же время возросло число обнюхиваний и до уровня контроля снизилось число заглядываний в норки по сравнению со стрессированными крысами, получавшими 7 дней 0,9% раствор NaCl после стрессорного воздействия. В тесте «чужак-резидент» у стрессированных животных антагонист орексина А SB-408124 восстанавливал подавленную коммуникативную активность. Это во многом согласуется с литературными данными. В работах последних лет показано участие орексиновой регуляции в

механизмах реализации реакции на стресс. Так, блокада OX1R рецепторов орексина с помощью SB334867 способствует ускорению угашения индуцированного воздействием и обстановочного избегания [15]. Микроинъекции орексинов А и В в паравентрикулярное ядро таламуса оказывают анксиогенное действие на животных в приподнятом крестообразном лабиринте [22]. В то же время фармакологическая блокада OX1R в голубоватом месте путем микроинъекции SB334867 препятствовала реализации условной реакции на пугающий звуковой сигнал.

Таблица 4. Оценка эмоционального, двигательного и исследовательского поведения в тесте «открытое поле» после предъявления витального стрессорного воздействия у крыс

Показатель (число актов)	Интактные животные (интактный контроль)	7 дней 0,9% раствор NaCl после стресса	7 дней SB-408124 после стресса
Груминг	2,6±1,3	4,5±2,5*	5,3±1,3*
Число пересеченных секторов	50,8±7,1	50,6±3,8	53,1±7,2
Движение в секторе	4,8±0,9	2,6±0,7*	1,1±0,5*
Обнюхивание	7,5±1,1	2,8±0,8*	16,9±2,6*#
Замирание	1,3±0,6	0,5±0,3	1,3±0,6
Стойки	4,5±2,4	0,5±0,2*	1,1±0,5
Стойки с упором	7,5±1,8	6,5±1,0	6,3±1,1
Заглядывание в норки	7,5±1,5	15,0±1,0*	9,4±1,0#
Болюсы	3,6±1,4	1,6±0,6*	2,7±0,9

Примечание: * – $p \leq 0,05$ относительно контрольной группы, # – $p \leq 0,05$ относительно стрессированных животных

Практически не освещенным в литературе является вопрос влияния орексиновой регуляции на социальное взаимодействие. Отмечается роль орексиновых рецепторов в формировании социальной тревожности [16]. Показано сниженное проявление признаков стресса социального взаимодействия у нокаутных по гену препроорексина мышей [19]. В работе продемонстрированы результаты, согласующиеся с ранее полученными данными. В частности, антагонист орексина SB-408124 увеличивал коммуникативную активность животных в тесте «чужак-резидент». Антагонист орексина снижал частоту вертикальных стоек и увеличивал частоту груминга. В тесте «чужак-резидент» у стрессированных животных антагонист орексина проявлял тенденцию к восстановлению подавленной коммуникативной активности.

Показано также, что антагонист OX1R рецепторов орексина А SB-408124 при интраназальном курсовом (7 дней) введении после предъявления витального стрессорного воздействия, обладая анксиолитическим действием и активируя зоосоциальную коммуникативную активность животных, снижает повышенное компульсивное поведение, вызванное психотравмирующим воздействием переживания гибели партнера. При введении антагониста орексина SB-408124 наблюдали снижение числа закопанных шариков в сравнении с группой животных, которым интраназально в течение 7 дней вводили 0,9% раствор NaCl после предъявления витального стрессорного воздействия. Следовательно, снижение тревожности при курсовом введении антагониста OX1R рецепторов орексина А SB-408124 сопровождается снижением числа закопанных шариков, при этом растормаживается коммуникативная активность.

Как отмечалось, ОКР интерпретируется, прежде всего, как тревожное состояние, связанное с появлением навязчивых и тревожных мыслей (обсессии), которые сопровождаются навязчивым поведением (компульсии), направленным на снижение тревоги [29]. В нашем случае эта направленность выражается в закапывании шариков. Тест «закапывание шариков» применяется для исследования выраженности обсессивно-компульсивного (ОКР-подобного) поведения грызунов и для скрининга антикомпульсивных препаратов [1, 7, 24], поскольку данный тест отвечает соответствующим критериям моделей психопатологий, которые в англоязычной литературе описываются как predictive и face validity [17], то есть составляющим предпосылку для развития и проявляющимся этим развитием, или в данном случае поведенческой симптоматикой. Считается, что животные используют доступный материал подстилки, чтобы закопать нежелательные источники дискомфорта, находящиеся в домашнем окружении. Число закопанных шариков отражает выраженность стереотипного поведения животного [23]. Эффекты антагонистов орексина на поведение в тесте закапывания шариков у крыс ранее не изучали. Подобный эффект вызывают у мышей и крыс анксиолитики, антидепрессанты и нейрорептиктики в малых дозах [10, 12, 23].

Как известно, компульсивное поведение служит функциональным элементом аддиктивного поведения и рассматривается как нейробиологический компонент алкогольной, наркотической,

игровой и других видов зависимостей [1, 7, 21]. Аддикция определяется как повторяющееся, навязчивое влечение, которое сопровождается нарушением функционирования подкрепляющих систем головного мозга. Заболевание прогрессирует даже от случайного употребления наркотических средств (игровых эпизодов) до навязчивого патологического пристрастия, что сопровождается переходом от положительного подкрепления к отрицательному, проявляемому синдромом абстиненции, или лишения [20]. Для объяснения механизмов зависимости в течение нескольких десятилетий доминировали концепции, которые рассматривали в большей степени механизмы положительного подкрепления при формировании и реализации аддиктивного поведения, игнорируя механизмы отрицательного подкрепления. Однако более поздние работы были направлены на анализ отрицательных механизмов подкрепления, связанных с избеганием отрицательного эмоционального состояния, которое наблюдается на стадиях озабоченности/ожидания и синдром отмены/отрицательный аффект [2, 4, 20]. Активация системы отрицательного подкрепления непосредственно связана с состоянием организма, которое наблюдается при абстинентном синдроме. Мозговым субстратом синдрома отмены («темная сторона» наркомании по Дж. Кообу (2009)) служат элементы системы расширенной миндалины и стресс-зависимые системы головного мозга, включая системы с участием кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) и норадреналина. Изменения, сопровождающиеся снижением функции награды при синдроме отмены, в дальнейшем сохраняются в форме состояния облегчения, или успокоения [5, 20], которое формирует высокий уровень мотивационного возбуждения для повторного употребления наркотиков. «Темная сторона» наркомании включает постоянное и длительное изменение активности нервных цепей, опосредующих мотивационные эффекты избегания. В отличие от системы награды ее можно условно обозначить системой «антинаграды» [20]. В качестве морфологического субстрата негативных эффектов в отношении награды, то есть системы «антинаграды», можно представить систему структур расширенной миндалины. Расширенная миндалина состоит из ядра ложа конечной полоски, центрального ядра миндалины и медиальной зоны прилежащего ядра (раковина прилежащего ядра). У каждой из этих областей есть как общие черты, так и индивидуальные цитоархитектонические особенности [4, 20]. Орехсин во взаимодействии с КРГ, может способствовать повышению высвобождения глутамата, который в конечном счете активизирует мотивационную систему мозга, включающую катехоламины. Повидимому, орехсиновая система может активироваться вследствие хронической наркотической интоксикации [11, 28]. Поэтому орехсиновая система может играть важную роль в регуляции механизмов подкрепления и стресса, и орехсин может быть использован в терапии аддиктивного поведения [11, 28].

Было показано, что орехсиновая система действительно является важным компонентом реакции на стресс, которая опосредуется КРГ. КРГ-иммунореактивные терминалы, как оказалось, имеют прямой контакт с орехсиновыми нейронами в латеральном гипоталамусе. При этом орехсинергические нейроны взаимодействуют с CRF-R2/1 рецепторами кортиколиберина. Нанесение КРГ на гипоталамические срезы, содержащие орехсиновые нейроны, вызывает деполяризацию мембранного потенциала. Последняя может быть заблокирована антагонистом КРГ астрессинном, т.е. данные исследования показывают прямую нейроанатомическую и физиологическую связь между системой КРГ и орехсиновыми нейронами [30].

Это положение подтверждается исследованиями *in situ*, что экспрессия препроорехсиновой мРНК ограничена областью латерального гипоталамуса с расширением на перифорникальное ядро и на заднюю гипоталамическую область. Экспрессия препроорехсиновой мРНК в латеральной гипоталамической области снизилась на 50% после адреналэктомии. Введение дексаметазона восстанавливало нормальный уровень экспрессии. Эти исследования говорят о том, что экспрессия орехсина в латеральном гипоталамусе непосредственно связана с уровнем глюкокортикоидов. Поскольку орехсиновая система тесно связана с кортиколиберинном и нейропептидом Y, сделано предположение, что орехсин выполняет важную функцию в реакции на стресс и пищевом поведении [27].

Было показано также, что уровень кортикостерона дозозависимо повышался через 15 мин. после внутрижелудочкового введения орехсина и сохранялся около 60 мин. У 2-месячных крыс 1 ч. иммобилизационного стресса повышал уровень орехсиновой мРНК, но не мРНК меланоцитстимулирующего гормона в латеральной гипоталамической области. У 6-месячных грызунов холодовой стресс в течение 30 мин повышал экспрессию орехсиновой мРНК в латеральной гипоталамической области. Эти результаты свидетельствуют о том, что КРГ участвует в орехсин-индуцированном поведении, и что орехсин может играть важную роль в некоторых стрессовых реакциях [16].

Таким образом, при действии витального стресса у взрослых крыс наблюдаются два сопряженных поведенческих феномена – высокий уровень тревожности и увеличение числа закопанных шариков. Это сопровождается снижением коммуникативности и вертикальной двигательной активности, но в то же время увеличением числа паттернов исследовательского поведения (норковый рефлекс). Антагонист OX1R рецепторов орехсина A SB-408124 при интраназальном

курсовом (7 дней) введении после предъявления витального стрессорного воздействия, обладая анксиолитическим действием и активируя зоосоциальную коммуникативную активность животных, снижает повышенное компульсивное поведение, вызванное психотравмирующим воздействием переживания гибели партнера. Орексиновая система является важным компонентом реакции на витальный стресс, которая опосредуется, по-видимому, через КРГ систему головного мозга. Антагонисты OX1R рецепторов орексина А могут потенциально рассматриваться как корректоры вызванных стрессом тревожных расстройств обсессивно-компульсивного характера. Также они могут рассматриваться как корректоры эмоционального поведения, мотивационных девиаций и нарушений когнитивной сферы. Использование интраназального введения агонистов и антагонистов OX1R рецепторов орексина А в клинике позволит применять малые дозы веществ и этим снижать их возможные токсические эффекты.

Литература (references)

1. Лебедев А.А., Пшеничная А.Г., Бычков Е.Р. и др. Антагонист рецепторов кортиколиберина астрессин снимает тревожно-фобические состояния у крыс, выращенных в социальной изоляции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2016. – Т.14, №4. – С. 24-31 [Lebedev A.A., Pshenichnaya A.G., Bychkov E.R. I dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2016. – V.14(4). – P. 24-31. (in Russian)]
2. Лебедев А.А., Шумилов Е.Г., Смирнов А.А. и др. Участие нейропептида орексина А в механизмах подкрепления, активируемых психостимуляторами // *Наркология.* – 2015. – №2. – С. 12-18. [Lebedev A.A., Shumilov E.G., Smirnov A.A. i dr. *Narkologiya.* Narcology. – 2015. – N2. – P. 12-18. (in Russian)]
3. Цикунов С.Г., Ключева Н.Н., Кусов А.Г. и др. Изменение липидного спектра сыворотки крови и печени крыс, вызванное тяжелой психогенной травмой // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2006. – Т.141, №5. – С. 575-378. [Cikunov S.G., Klyueva N.N., Kusov A.G. i dr. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny.* Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2006. – V.141, N5. – P. 575-378. (in Russian)]
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Угнетение самостимуляции латерального гипоталамуса опиатами и опиоидами, вводимыми в центральное ядро миндалины у крыс // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* – 2011. – Т.97, №2. – С. 180-188. [Shabanov P.D., Lebedev A.A. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova.* IM Sechenov Russian Journal of Physiology. – 2011. – V.97, N2. – P. 180-188. (in Russian)]
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Участие ГАМК- и дофаминергических механизмов ядра ложа конечной полоски в подкрепляющих эффектах психотропных средств, реализуемых через латеральный гипоталамус // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* – 2011. – Т.97, №8. – С. 804-813. [Shabanov P.D., Lebedev A.A. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova.* IM Sechenov Russian Journal of Physiology. – 2011. – V.97, N8. – P. 804-813. (in Russian)]
6. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. – СПб.: Лань, 2002. – 208 с. [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Meshcherov Sh.K. *Dofamin i podkreplyayushchie sistemy mozga.* Dopamine and Reinforcing Systems of the Brain. – SPb: Lan, 2002. – 208 p. (in Russian)]
7. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Якушина Н.Д. и др. Моделирование обсессивно-компульсивного и аддиктивного игрового поведения у крыс введением фенамина в тесте закапывания шариков // *Наркология.* – 2017. – Т.16, №1(181). – С. 32-38. [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Yakushina N.D. i dr. *Narkologiya.* Narcology. – 2017. – V.16, N1(181). – P. 32-38. (in Russian)]
8. Шабанов П.Д., Русановский В.В., Лебедев А.А. Зоосоциальное поведение млекопитающих. – СПб: Элби-СПб, 2006. – 202 с. [Shabanov P.D., Rusanovskii V.V., Lebedev A.A. *Zoosocial behavior of mammals.* – Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2006. – 202 p. (in Russian)]
9. Albelda N., Joel D. Current animal models of obsessive compulsive disorder: an update // *Neuroscience.* – 2012. – V.211. – P. 83-106.
10. Blampied N.M., Kirk R.C. Defensive burying: effects of diazepam and oxprenolol measured in extinction // *Life Sciences.* – 1983. – V.33, N8. – P. 695-699.
11. Boutrel B., de Lecea L. Addiction and arousal: the hypocretin connection. *Physiology and Behavior.* – 2008. – V.93, N4-5. – P. 947-951. DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.11.022
12. Craft R.M., Howard J.L., Pollard G.T. Conditioned defensive burying as a model for identifying anxiolytics // *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* – 1988. – V.3, N3. – P. 775-780.
13. De Lecea L. Hypocretins and the neurobiology of sleep-wake mechanisms // *Progress in Brain Research.* – 2012. – V.196. – P. 234-248.
14. Decloedt E.H., Stein D.J. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry // Disease Treatment.* – 2010. – V.6. – P. 233-242.

15. Flores Á., Saravia R., Maldonado R., Berrendero F. Orexins and fear: implications for the treatment of anxiety disorders // Trends in Neuroscience. – 2015. – V.38. – P. 550-559.
16. Ida T., Nakahara K., Murakami T., et al. Possible involvement of orexin in the stress reaction in rats // Biochemistry and Biophysics Research Communications. – 2000. – V. 270. – P. 318-323.
17. Joel D. Current animal models of obsessive compulsive disorder: a critical review // Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2006. – V. 3, N3. – P. 374-388.
18. Kalinina T., Kudryashova N., Naplekova P., et al. Interaction of antidepressants with mild chronic stress: behavioural effects and content of monoamines and their metabolites in mouse brain // European Neuropsychopharmacology. – 2014. – V. 24. – P. 288.
19. Kayaba Y., Nakamura A., Kasuya Y., et al. Attenuated defense response and low basal blood pressure in orexin knockout mice. American Journal of Physiology // Regulation of Integrative and Comparative Physiology. – 2003. – V. 285. – P. 581-593
20. Koob G.F. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward and emotional memory // Pharmacopsychiatry. – 2009. – V. 42, N10. – P. 32-41.
21. Leeman R.F., Potenza M.N. Similarities and differences between pathological gambling and substance use disorders: a focus on impulsivity and compulsivity // Psychopharmacology (Berlin). – 2012. – V.219, N2. – P. 469-490.
22. Li Y., Wang H., Qi K. et al. Orexin in the midline thalamus are involved in the expression of conditioned place aversion to morphine withdrawal // Physiology and Behavior. – 2011. – V.102. – P. 42-50.
23. Marazziti D., Carlini M., Dell'Osso L. Treatment strategies of obsessive-compulsive disorder and panic disorder/agoraphobia // Current Topics in Medical Chemistry. – 2012. – V. 12, N4. – P. 238-253.
24. Naumenko V.S., Bazovkina D.V., Semenova A.A., et al. Effect of glial cell line- derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders // Journal of Neuroscience Research. – 2013. – V. 91, N12. – P. 1628-1638.
25. Peyron C., Tighe D.K., Van den Pol A.N. et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems // Journal of Neuroscience. – 1998. – V. 18. – P. 9996-10015.
26. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M. et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior // Cell. – 1998. – V. 92. – P. 573-585.
27. Stricker-Krongrad A., Beck B. Modulation of hypothalamic hypocretin/orexin mRNA expression by glucocorticoids // Biochemistry and Biophysics Research Communications. – 2002. – V. 296. – P. 129-133.
28. Tissen I.Y., Vinogradov P.M., Khokhlov P.P. et al. Orexin receptor type 1 (OX1R) are involved in the formation and reinstatement of conditioned place preference // European Neuropsychopharmacology. – 2015. – V. 25, Suppl.2. – P. 269-270.
29. Veale D., Roberts A. Obsessive-compulsive disorder // Biomedical Journal. – 2014. – V. 348. – P. 2183.
30. Winsky-Sommerer R., Yamanaka A., Diano S. et al. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response // Journal of Neuroscience. – 2004. – V. 24. – P. 11439-11448.

Информация об авторах

Якушина Наталья Дмитриевна – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: natali_805@mail.ru

Тиссен Илья Юрьевич – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: iljatis@mail.ru

Лебедев Андрей Андреевич – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Пишечная Анна Геннадиевна – научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: natali_805@mail.ru

Бычков Евгений Рудольфович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», преподаватель кафедры фармакологии ФГБВОУ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: bychkov@mail.ru

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Заведующий кафедрой фармакологии ФГБВОУ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: pdshabanov@mail.ru

УДК 611.451:59.085+615.37

ВЛИЯНИЕ ИМУНОФАНА НА ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

© **Кашченко С.А., Семенчук С.Н.**

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганская Народная Республика, 91045, Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г

Резюме

Цель. Изучение изменений органомерических параметров надпочечников лабораторных животных после введения иммуномодулятора имунофана.

Методика. Исследование выполнено на 60 белых беспородных крысах самцах молодого возраста репродуктивного периода. Животные были разделены на две группы. Первая группа получала имунофан в дозировке 50 мкг пятикратно по схеме. Вторая группа служила контролем и получала 0,9% NaCl. Измеряли абсолютную массу органа и линейные размеры (высоту, толщину, ширину), рассчитывали относительную массу и объем.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что в ранние сроки наблюдения (1, 7 и 15 сут.) достоверные отличия между исследуемыми органомерическими параметрами надпочечников лабораторных животных экспериментальной и контрольной групп отсутствовали. Статистически значимые изменения морфометрических параметров отмечались на 30 и 60 сут. после окончания введения имунофана, что характерно для медленной фазы действия препарата, которая проявляется нормализацией показателей клеточного и гуморального иммунитета и увеличением выработки специфических антител.

Заключение. В результате статистической обработки данных были получены результаты, свидетельствующие об активной реакции со стороны надпочечников.

Ключевые слова: надпочечник, крысы репродуктивного периода, имунофан, органомерия, иммуномодуляция

INFLUENCE OF IMUNOFAN ON THE ORGANOMETRIC PARAMETERS OF THE ADRENAL GLANDS OF LABORATORY ANIMALS IN THE EXPERIMENT

Kashchenko S.A., Semenchuk S.N.

St. Luke Lugansk State Medical University, 1g, Kv. 50-letija Oborony Luganska, 91045, Lugansk, Lugansk People's Republic

Abstract

Objective. The aim of the experiment was to study the changes of the organometric parameters of the adrenal glands of laboratory animals after administration of the imunofan as immunomodulator.

Methods. The study was carried out on 60 white young age male-rats of the reproductive age. The animals were divided into two groups. The first group received imunofan at a dosage of 50 µg five times according to the scheme. The second group was the control one and received 0.9% NaCl. The absolute mass of the organ and the linear dimensions (height, thickness, width) were measured; relative mass and volume were calculated.

Results. As the result of the study, it was revealed that there were no significant differences between the investigated organometric parameters of the adrenal glands of the laboratory animals of the experimental and control groups in the early observation periods (1, 7 and 15 days). Statistically significant changes in morphometric parameters on the 30th and 60th days after the finishing of imunofan administration were noted, which is typical for the slow phase of the drug that manifests itself by normalization of the parameters of cellular and humoral immunity and increased production of specific antibodies.

Conclusion. After the statistical processing of received data, the obtained results indicated an active reaction of the adrenal glands.

Keywords: adrenal gland, rats of the reproductive period, imunofan, organometry, immunomodulation

Введение

Развитие промышленного комплекса, ухудшение экологической ситуации, преобладание сидячего образа жизни и психоэмоциональные нагрузки оказывают значительное влияние на здоровье человека. За последние 30 лет учеными проведены широкие клинико-иммунологические исследования в условиях крупных промышленных регионов, в результате которых установлено значительное распространение синдрома экологического иммунодефицита. По данным В.М. Фролова (1998) наиболее остро экологические проблемы стоят в промышленно развитых регионах Донбасса, что подтверждается ростом числа иммунологических нарушений среди детей и в профессиональных группах населения (шахтеры-угольщики, металлурги, коксохимики и др.) [6,7]. Клинические исследования последних лет позволили внедрить в медицинскую практику иммуностропные препараты с направленным действием, представителем которых является имунофан – гексапептид, являющийся аналогом тимопоэтина IV поколения, созданный при помощи нанотехнологий [3]. В доступной литературе нет данных о морфореактивности надпочечников после применения иммуномодулятора имунофана, что вызывает особый интерес к изучению данного вопроса.

Целью работы явилось изучение органометрических параметров надпочечников белых крыс после введения имунофана.

Методика

Эксперимент выполнен на 60 белых беспородных крысах самцах молодого возраста репродуктивного периода массой 210-240 г [2]. Животные были получены из вивария лабораторных животных университета. Для исключения циклического влияния половых гормонов на лабораторных крыс исследование выполнялось на крысах самцах. Животные были разделены на две группы. Первая группа состояла из животных, получавших пятикратно в дозировке 50 мкг имунофан по схеме на 1, 3, 5, 7, 9 сут. Во вторую группу входили животные, получавшие 0,9% раствор NaCl в эквивалентном объеме. Расчет дозировки препарата для введения выполнялся с учетом константы видовой устойчивости, рекомендованной Ю.Р. и Р.С. Рыболовлевыми (1979) по формуле:

$$\text{доза для крысы} = \gamma \times \text{доза для человека} / R,$$

где γ – коэффициент видовой устойчивости для крысы =3,62; R – для человека =0,57 [5].

Крыс выводили из эксперимента на 1, 7, 15, 30, 60 сут. после окончания введения препарата, что согласовано с механизмом действия препарата и фазами иммунного ответа. По окончании наблюдения животных выводили из эксперимента путем декапитации под ингаляционным наркозом хлороформом в одно и то же время суток с учетом положений Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях (Ст. 27), а также требований и рекомендаций «Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных» («Guide for the Care and Use of Laboratory Animals», National Academy Press, USA, 2011). Животных взвешивали на технических весах ВА-4М. Правый и левый надпочечники извлекали с последующим определением их массы на торсионных весах WT-1000. Измеряли линейные размеры при помощи штангенциркуля ШЦ-1: высоту – от почечной поверхности до верхушки, длину – от латерального края до медиального, толщину – от передней до задней поверхности. Относительную массу органа рассчитывали по формуле: $m_{\text{отн}} = m_{\text{надп}} / m_{\text{жив}}$, где $m_{\text{отн}}$ – относительная масса, $m_{\text{надп}}$ – масса железы, $m_{\text{жив}}$ – масса животного.

Вычисление объема производили по формуле: $V = \pi ABC / 6$, где V – объем надпочечника, A – длина, B – толщина, C – высота органа.

Результаты исследования и их обсуждение

В ранние сроки наблюдения (1, 7 и 15 сут.) достоверных отличий между исследуемыми органометрическими параметрами надпочечников лабораторных животных экспериментальной и контрольной групп не было выявлено.

Статистически значимые изменения морфометрических параметров отмечались на 30 и 60 сут. после окончания введения имунофана, что характерно для медленной фазы действия препарата, которая проявляется нормализацией показателей клеточного и гуморального иммунитета и увеличением выработки специфических антител.

Так, абсолютная масса органа в поздние сроки наблюдения (30, 60 сут.) после введения иммуномодулятора снижалась на 7,88% и 9,64% по отношению к данному параметру контрольной группы соответственно (рис. 1). Относительная масса железа претерпевала сходные изменения. Этот показатель уменьшался на 8,69% и 10,04% в сравнении с относительной массой надпочечников контрольных животных соответственно 30 и 60 суткам наблюдения. Линейные размеры органа изменялись следующим образом: высота уменьшалась на 3,66% и 6,57%, длина на 4,37% и 5,93%, толщина на 5,96% и 7,23% соответственно этим же значениям надпочечников контрольной группы животных на 30 и 60 сут. (табл.). Стоит отметить, что снижение этих параметров отмечалось и на 15 сут., но не имело статистической значимости. Наибольшие изменения претерпевал объем железы. Значения объема по отношению к этой же характеристике надпочечников контрольной группы животных снижались на 12,7% (30 сут.) и 18,59% (60 сут.) (рис. 2).

Полученные результаты коррелируют с данными литературы. В.Н. Морозов с В.И. Лузиным (2014) в своем исследовании показали уменьшение органометрических параметров надпочечников после 60-дневного введения бензоата натрия и тартразина [4]. По данным И.А. Белик, 60-дневные ингаляции толуола с последующим введением тиотриазолина, также приводят к снижению массы органа во всех сроках наблюдения и уменьшению линейных параметров в ранних сроках эксперимента [1]. Уменьшение массы надпочечников наступало и вследствие орхиэктомии, что показано в работе Luiz Ronaldo Alberti с соавт. [8].

Высокая реактивность органометрических параметров надпочечников после введения иммуномодулятора IV поколения может свидетельствовать о том, что крысы, полученные из вивария лабораторных животных и находящиеся в стандартных условиях, подвержены явлениям экологического иммунодефицита. Это объясняется неблагоприятной экологической обстановкой региона. На наш взгляд, условия иммуносупрессии приводят к развитию компенсаторно-приспособительных процессов, приводящих к увеличению морфометрических параметров органа.

Вероятно, что введение имунофана восстанавливает гомеостаз иммунной системы организма путем усиления фагоцитарной активности, восстановления субпопуляций Т-лимфоцитов и элиминации циркулирующих иммунных комплексов и вслед за этим приводит к уменьшению органометрических характеристик железы.

Таблица. Линейные размеры надпочечников крыс экспериментальной и контрольной групп в разные сроки наблюдения

	Параметр мм, (M±m)	Группа животных	Сроки наблюдения (сут.)				
			1	7	15	30	60
Правый надпочечник	высота	имунофан	3,17±0,02	3,32±0,09	3,19±0,03	3,21±0,03*	3,22±0,04*
		контроль	3,15±0,01	3,27±0,12	3,26±0,14	3,32±0,08	3,45±0,12
	длина	имунофан	3,39±0,11	3,44±0,11	3,36±0,13	3,28±0,06*	3,33±0,08*
		контроль	3,33±0,24	3,41±0,09	3,42±0,07	3,43±0,12	3,54±0,35
	толщина	имунофан	2,58±0,04	2,61±0,09	2,65±0,07	2,58±0,07*	2,59±0,06*
		контроль	2,61±0,07	2,59±0,04	2,67±0,12	2,74±0,14	2,79±0,04
Левый надпочечник	высота	имунофан	3,22±0,04	3,34±0,12	3,29±0,05	3,23±0,06*	3,24±0,11*
		контроль	3,18±0,08	3,32±0,19	3,34±0,11	3,41±0,21	3,49±0,11
	длина	имунофан	3,42±0,09	3,51±0,14	3,49±0,13	3,31±0,08*	3,46±0,14*
		контроль	3,39±0,16	3,48±0,02	3,51±0,22	3,52±0,25	3,61±0,06
	толщина	имунофан	2,62±0,02	2,66±0,04	2,69±0,11	2,59±0,21*	2,63±0,17*
		контроль	2,60±0,03	2,67±0,17	2,72±0,07	2,79±0,12	2,86±0,03

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем

Выводы

1. Введение имунофана в дозировке 50 мкг по схеме белым беспородным крысам-самцам молодого возраста репродуктивного периода сопровождается выраженными изменениями органометрических параметров надпочечников, что свидетельствует об активной реакции со стороны железы.
2. В ранние сроки наблюдения (1, 7 и 15 сут.) статистически значимых отличий органометрических показателей надпочечников с контрольными группами не выявлено.

3. На 30 и 60 сут. отмечалось уменьшение абсолютной и относительной массы, объема и всех линейных размеров органа.
4. В последующих публикациях планируется осветить гистоструктуру надпочечников после применения иммунофана в различные сроки эксперимента.
- 5.

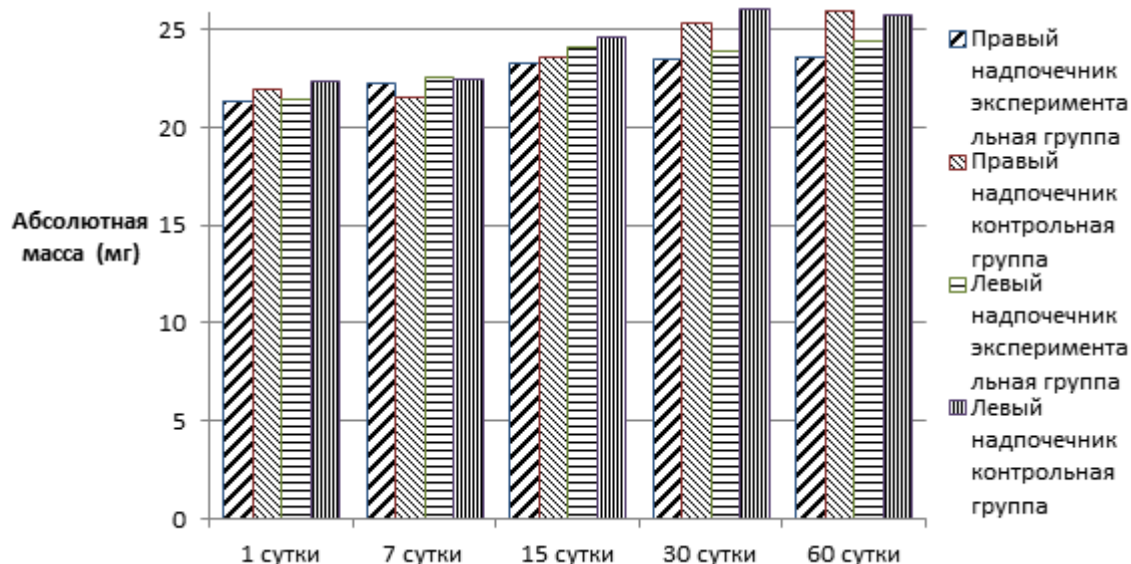


Рис. 1. Динамика абсолютной массы правого и левого надпочечников экспериментальной и контрольной групп в разные сроки наблюдения

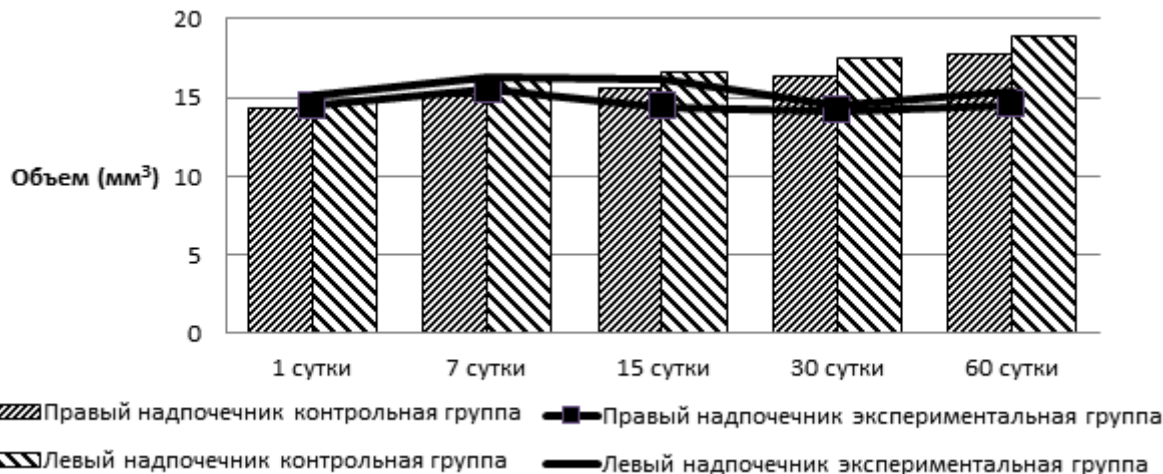


Рис. 2. Динамика объема правого и левого надпочечников экспериментальной и контрольной групп в разные сроки наблюдения

Литература (references)

1. Белик И.А. Динамика изменений органомерических показателей надпочечных желез крыс-самцов после завершения ингаляций толуола и введения тиотриазолина / Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2010. – №4. – С. 367-373. [Belik I.A. *Problemy ekolohichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunologii*. Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology. – 2010. – №4. – P. 367-373. (in Russian)]
2. Лабораторные животные / Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. и др. – К.: Вища школа, 1983. – 383 с. [Zapadnjuk I.P., Zapadnjuk V.I., Zaharija E.A. i dr. *Laboratornye zhivotnye*. Laboratory animals. – Kiev: High school, 1983. – 383 p. (in Russian)]

3. Лебедев В. В., Покровский В. И. Имунофан – синтетический пептидный препарат нового поколения // Вестник Российской АМН. – 1999. – №4. – С. 56-61. [Lebedev V. V., Pokrovskij V. I. *Vestnik Rossijskoj AMN*. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 1999. – №4. – P. 56-61. (in Russian)]
4. Морозов В.Н., Лузин В.И. Органометрические параметры надпочечных желез крыс в период реадaptации после 60-ти дневного введения тартразина и использования мексидола // Вісник проблем біології і медицини – 2014. – Вып.3, Т.1(110) – С. 238-241. [Morozov V.N., Luzin V.I. *Visnyk problem biologii i medytsyny*. Bulletin of Biology and Medicine. – 2014. – Iss.3, V.1(110) – P. 238-241. (in Russian)]
5. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, №6. – С. 1513-1516. [Rybolovlev Ju.R., Rybolovlev R.S. *Doklady AN SSSR*. Reports of the USSR Academy of Sciences. – 1979. – V.247, N6. – P. 1513-1516. (in Russian)]
6. Фролов В.М., Дранник Г.Н. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости // Иммунологія та алергологія. – 1998. – №1. – С. 69-81. [Frolov V.M., Drannik G.N. *Immunologia ta alerholohia*. Immunology and Allergology. – 1998. – N1. – P. 69-81. (in Russian)]
7. Фролов В.М., Дранник Г.Н., Барилjak И.Р. Эпидемиологические и клинико-цитогенетические аспекты синдромов повышенной утомляемости и хронической усталости // Архив психіатрії. – 1998. – №1(16). – С. 46-62. [Frolov V.M., Drannik G.N., Bariljak I.R. *Arkhyv psykhiiatrii*. Archive of Psychiatry. – 1998. – N1(16). – P. 46-62. (in Russian)]
8. Alberti L.R., Magalhães Veloso D.F., De Souza Vasconcellos L. et al. Morphofunctional and Metabolic Alterations after Orchiectomy // Peertechz Journal of Biological Research and Development – 2016. – V.30. – P. 1-6.

Информация об авторах

Кащенко Светлана Аркадьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки». E-mail: kashchenko_s@list.ru

Семенчук Сергей Николаевич – аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки». E-mail: s.semenchuk.lgmu@mail.ru

УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ГИППОКАМПЕ КРЫС ПОСЛЕ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

© Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М.

Гродненский государственный медицинский университет, 230009, Беларусь Гродно, ул. Горького, 80

Резюме

Цель. Изучение морфофункциональных нарушений в гиппокампе крыс с субтотальной ишемией головного мозга.

Методика. Опыты выполнены на самках беспородных белых крыс массой 230±20 г. Субтотальную ишемию головного мозга моделировали путем перевязки обеих общих сонных артерий в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг).

Результаты. Исследованы гистологические и гистохимические характеристики нейронов поля СА1 гиппокампа крыс в условиях субтотальной ишемии. Происходит уменьшение количества нормохромных и увеличение числа патологических форм нейронов, значительно изменяются их размеры и форма, отмечается снижение активности дегидрогеназ: НАДН, сукцината, глюкозо-6-фосфата, возрастание активности лактатдегидрогеназы и кислой фосфатазы.

Выводы. Субтотальная ишемия головного мозга приводит к значительным морфологическим изменениям нейронов и нарушению энергетического обмена в гиппокампе крыс.

Ключевые слова: нейроны, гиппокамп, ишемия

MORPHOFUNCTIONAL DISTURBANCES IN THE HIPPOCAMPUS OF RATS AFTER INCOMPLETE ISCHEMIA

Bon L.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M.

Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic Belarus

Abstract

Objective. The objective was to study morphofunctional disorders of neurons in hippocampus of rats after incomplete cerebral ischemia.

Methods. The experiments were performed on female white rats weighing 230±20 g. Incomplete cerebral ischemia was modeled by ligation of both common carotid arteries under intravenous thiopental anesthesia (40-50 mg/kg).

Results. Histological and histochemical characteristics of CA1 hippocampal field neurons in rats under incomplete cerebral ischemia were studied. There was a decrease in the amount of normochromic and an increase in the number of pathological forms of neurons, their size and shape changed significantly, dehydrogenases activity decrease: NADH, succinate, glucose-6-phosphate, an increase in lactate dehydrogenase and acid phosphatase activity.

Conclusion. Incomplete cerebral ischemia leads to significant morphological changes and severe energy deficiency of the hippocampal neurons in rats.

Keywords: neurons, hippocampus, ischemia

Введение

В структуре заболеваемости и смертности во всем мире лидирующие позиции занимают цереброваскулярные заболевания, ведущими среди которых являются ишемические повреждения головного мозга (ГМ). Церебральная ишемия представляет собой тяжелое нейродегенеративное состояние, которое, в зависимости от затронутой области, приводит к нарушению когнитивных и моторных функций центральной нервной системы. Даже кратковременная ишемия головного мозга (ИГМ) ведет к его глубоким повреждениям [9]. Ключевыми звеньями патогенеза ИГМ являются: недостаток оксигенации нейронов, угнетение в мозге аэробного и активация

анаэробного пути утилизации глюкозы, снижение энергообразования, нарушение транспорта потенциал-определяющих ионов, изменение кислотно-основного состояния, эксайтотоксичность, активация воспалительного процесса, возникновение окислительного и нитрозативного стресса, апоптоза [5]. Нейроны коры головного мозга и, в том числе, гиппокамп являются наиболее чувствительными к недостатку кислорода. Функциональные и биохимические признаки повреждения нейронов выявляются уже после 2-минутной ИГМ. Морфологические нарушения гиппокампа проявляются в изменении размеров и формы нейронов, сателлитоза, нейронофагии, дезорганизации клеточных слоев, хроматолизе, кариопикнозе и апоптозе [8].

Гиппокамп находится в глубине больших полушарий ГМ, относится к обонятельному мозгу и является компонентом лимбической системы. Согласно одной из классификаций, гиппокамп вместе с обонятельной корой относят к древней коре (архикортекс), согласно другой – к старой (палеокортекс). Он обеспечивает пространственную ориентацию, играет важную роль в обонятельных и оборонительных реакциях, имеет важное значение в процессах обучения и памяти. При повреждении гиппокампа ухудшается ориентация в пространстве, развивается ретроградная амнезия, затрудняется выработка условных рефлексов, в результате чего теряется способность к обучению. Согласно современной гистологической номенклатуре в собственно гиппокампе выделяют 3 слоя: 1) молекулярный, включающий зумолекулярный, лакунарный и радиальный подслои 2) пирамидный и 3) краевой слой. Основным слоем гиппокампа является пирамидный, содержащий пирамидные, корзинчатые, триламнарные нейроны и клетки-канделябры [8].

Целью работы явилось изучение влияния субтотальной ИГМ на морфофункциональные характеристики нейронов пирамидного слоя поля СА1 гиппокампа ГМ крыс.

Методика

Эксперименты выполнены на 20 самках беспородных белых крыс массой 230±20 г. При проведении экспериментов соблюдались все требования Директивы Европейского Парламента и Совета №2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей [6]. Крыс содержали в кондиционируемом помещении (22°C) при смешанном освещении на стандартном рационе вивария и свободном доступе к корму и воде, группами не более 5-ти особей в клетке. Субтотальную ИГМ моделировали путем перевязки обеих общих сонных артерий в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг). Животных декапитировали после 60-минутной ишемии. Контрольную группу (контроль) составили ложнооперированные крысы аналогичных пола и массы, которым не производилась перевязка сосудов.

После декапитации быстро извлекали ГМ, кусочки переднего отдела коры головного мозга фиксировали в жидкости Карнуа. Серийные парафиновые срезы окрашивали 0,1% толуидиновым синим по методу Ниссля и на выявление рибонуклеопротеинов (РНП) по Эйнарсону. Для гистохимического исследования ферментов кусочки коры гиппокампа замораживали в жидком азоте. В срезах толщиной 10 мкм, изготовленных в криостате Leica CM 1840, Германия (-12°C), в нейронах пирамидального слоя поля СА₁ гиппокампа определяли активность дегидрогеназ: НАДН (НАДН-ДГ: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.6.93.3; по Нахласу и др., 1958), сукцината (СДГ: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.3.99.1; по Нахласу и др., 1957), глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф-ДГ, D-глюкозо-6-фосфат: НАДФ-оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.49; по Гесс, Скарпелли, Пирсу, 1958), лактата (ЛДГ; L = лактат: НАД-оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.27; по Гесс и др., 1958) и маркерного фермента лизосом – кислой фосфатазы (КФ, фосфогидролаза моноэфиров ортофосфорной кислоты; КФ 3.1.3.2; по Гомори, 1950) [2]. Изучение гистологических препаратов, их фотографирование, морфометрию и денситометрию осадка хромогена в гистологических препаратах проводили с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (LeicaDFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США). Расположение гиппокампа в гистологических препаратах мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа [7]. У каждого животного оценивали не менее 30 нейронов пирамидного слоя поля СА₁ гиппокампа, что обеспечивало достаточный объем выборки для последующего анализа. После предварительной проверки на нормальность распределения показателей полученные данные анализировали методами непараметрической статистики с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Результаты представлены в виде Me(LQ;UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между показателями контрольной и опытной групп считали достоверными при $p < 0,05$ (Mann-Whitney U-test) [1].

Результаты исследования

У крыс после ИГМ в пирамидном слое гиппокампа выявлено уменьшение количества нормохромных нейронов и увеличение количества патологических форм нейронов (гипер-, гипохромных нейронов и клеток-теней) (рис. 1, 2) по сравнению с их значением в контроле. Так, количество гиперхромных нейронов увеличилось на 10% ($p < 0,05$), гиперхромных сморщенных клеток – на 13%, по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

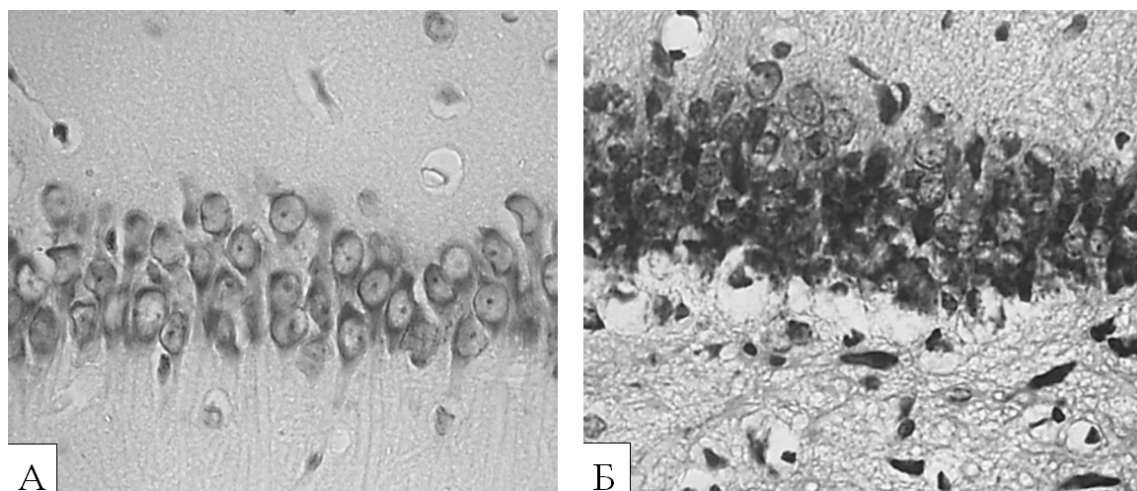


Рис. 1. Нейроны пирамидного слоя поля СА1 гиппокампа. А – контроль (преобладание нормохромных нейронов). Б – ИГМ (преобладание гиперхромных и гиперхромных сморщенных нейронов). Цифровая микрофотография. Окраска по Нисслю. Ув. $\times 40$

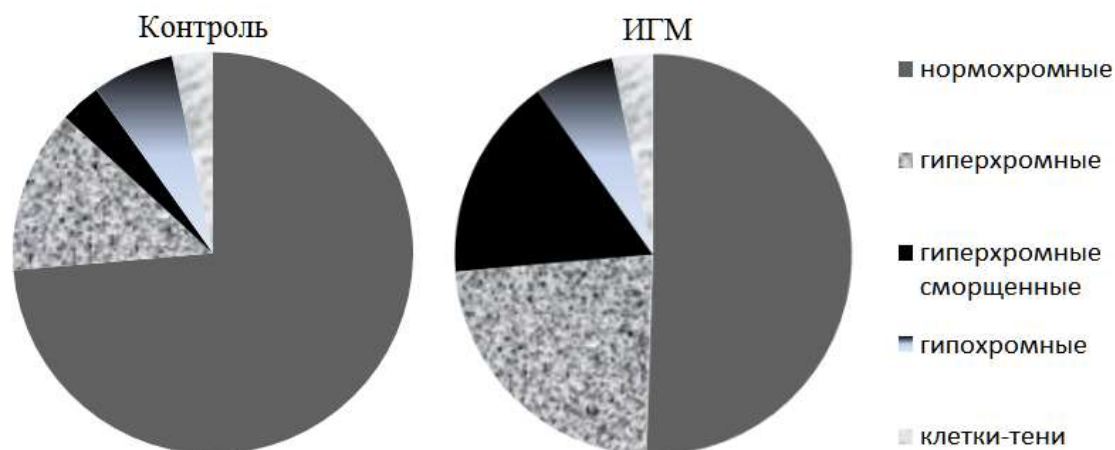


Рис. 2. Соотношение форм нейронов с различной степенью хроматофилии цитоплазмы в гиппокампе крыс контрольной группы (контроль) и крыс с ишемией головного мозга (ИГМ)

При морфометрии нейронов гиппокампа крыс с ИГМ выявлено значительное уменьшение площади их перикарионов – на 41% ($p < 0,05$), увеличение вытянутости тел нейронов (на 20%, $p < 0,05$), уменьшение их округлости (на 13%, $p < 0,05$) (табл. 1).

Предполагается, что изменения размеров и формы нейронов обусловлены водно-электролитными нарушениями, а также денатурацией белка. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых отмечено уменьшение размеров нейронов гиппокампа, их сморщивание в условиях ИГМ [8]. В настоящей работе эти данные подтверждаются морфометрически.

Таблица 1. Размеры и форма перикарионов нейронов (Me (LQ; UQ))

Группы животных	Показатели морфометрии		
	площадь, мкм ²	фактор элонгации, ед.	форм-фактор, ед.
Контроль	92(78;102)	1,22(1,20;1,25)	0,92(0,90;0,94)
ИГМ	54(46;62)	1,5(1,40;1,60)*	0,80(0,78;0,82)*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями в контроле

Установлено значительное увеличение содержания рибонуклеопротеинов (РНП) в цитоплазме нейронов гиппокампа крыс опытной группы (на 58%, $p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2. Содержание рибонуклеопротеинов (Me (LQ; UQ), в единицах оптической плотности)

Группы животных	Содержание рибонуклеопротеинов
Контроль	0,17 (0,15;0,18)
ИГМ	0,27 (0,25;0,28)*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями в контроле

Повышение содержания рибонуклеопротеинов в гиппокампе после 60-минутной субтотальной церебральной ишемии может быть связано с увеличением количества гиперхромных нейронов.

Цитоплазма и ядро гиперхромных сморщенных нейронов уменьшены в объеме, что привело к увеличению плотности расположения рибосом (соответственно и рибонуклеопротеинов) и гиперхроматозу. Количество рибосом на внешней мембране кариолеммы значительно увеличилось по сравнению с животными контрольной группы. Отмечено смещение ядрышка к периферии ядра, увеличение концентрации рибонуклеопротеинов вследствие их выхода из ядрышка, значительное возрастание количества свободных рибосом в цитоплазме нейронов крыс опытной группы [4].

У крыс с ИГМ отмечалось снижение активности НАДН-ДГ в цитоплазме нейронов пирамидного слоя поля СА₁ гиппокампа (на 23%, $p < 0,05$) (рис. 2, 3; табл. 3).

Таблица 3. Активность ферментов в цитоплазме нейронов пирамидного слоя поля СА₁ гиппокампа. (Me (LQ; UQ), в единицах оптической плотности)

Группы животных	Активность ферментов, единицы оптической плотности				
	НАДН-ДГ	СДГ	Г-6-Ф-ДГ	ЛДГ	КФ
Контроль	0,22 (0,19;0,26)	0,17 (0,16;0,18)	0,22 (0,2;0,24)	0,14 (0,13;0,15)	0,24 (0,2;0,25)
ИГМ	0,17 (0,16;0,18)*	0,12 (0,11;0,13)*	0,17 (0,16;0,18)*	0,18 (0,17;0,19)*	0,31 (0,3;0,39)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями в контроле

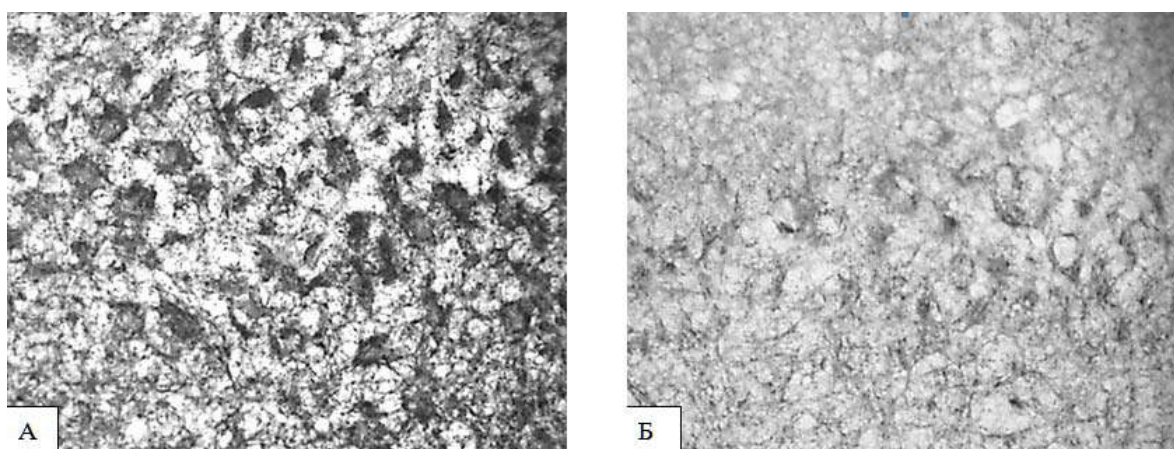


Рис. 3. Высокая активность НАДН-ДГ в нейронах пирамидного слоя поля СА₁ гиппокампа крыс контрольной группы – А и ее снижение в опытной группе – Б. Цифровая микрофотография. Ув. ×400

Отмечали снижение активности СДГ на 30% ($p < 0,05$) и Г-6-Ф-ДГ – на 23% ($p < 0,05$), увеличение активности ЛДГ на 22% ($p < 0,05$) и КФ – на 31% ($p < 0,05$) (рис. 4; табл. 3).

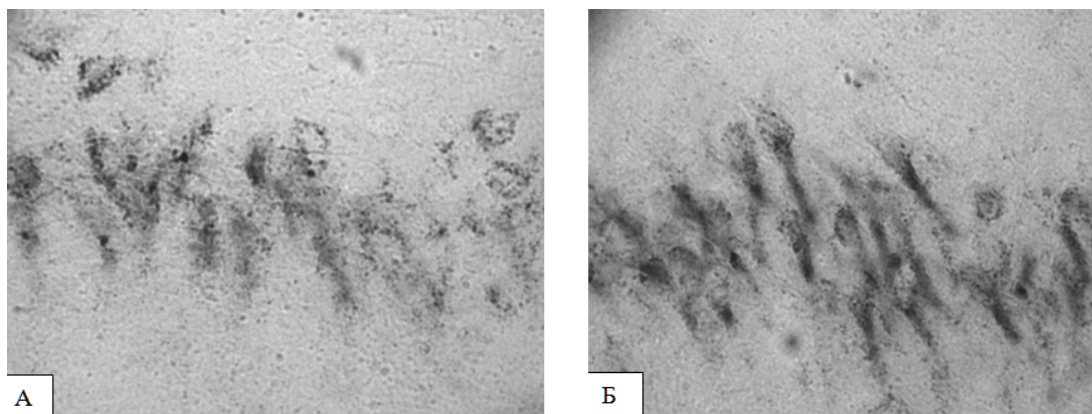


Рис. 4. Активность КФ в нейронах пирамидного слоя поля СА1 гиппокампа крыс контрольной группы – А и её повышение в опытной группе – Б. Цифровая микрофотография. Ув. $\times 400$

Обсуждение результатов исследования

Ведущими звеньями патогенеза ИГМ является энергодефицит и нарастающий ацидоз в зоне ишемии, которые обуславливают развитие в нейронах дистрофических, атрофических и некротических изменений [5]. В цитоплазме нейронов происходит снижение активности маркерных ферментов митохондрий: НАДН-ДГ – фермента, участвующего в переносе электронов с НАДН на убихинон и являющегося важным связующим звеном между циклом Кребса и электроно-транспортной цепью, СДГ – ключевого фермента аэробного окисления сукцината в митохондриях, а также немитохондриального фермента Г-6-Ф-ДГ, связанного с пентозофосфатным путем. Происходит компенсаторное возрастание активности ЛДГ как показателя анаэробного гликолиза, и маркерного фермента лизосом КФ, отражающего возрастание процесса аутофагии, направленного на удаление поврежденных мембран и органелл в нейронах [5].

Отмеченные изменения свидетельствуют о нарушении энергетического обмена нейронов гиппокампа, что ведет к нарушению их структуры, функциональной активности и возможной гибели. В условиях ишемической гипоксии значительно возрастает количество патологических форм нейронов – гиперхромных, гиперхромных сморщенных, гипохромных нейронов и клеточек-теней. «Темные» гиперхромные нейроны расцениваются как измененные сморщенные клетки. Выдвинута гипотеза о происхождении «темных» нейронов в результате незапрограммированного фазового изменения гиалоплазмы. Эти нейроны способны к восстановлению функционирования, а в случае гибели – фагоцитируются микроглией. Гиперхроматофилия нейронов может отражать преобладание синтеза белка над его расходом как следствие дегидратации клетки из-за энергетических и ионных нарушений. При гипоксическом повреждении нейрон сокращает экспорт белка, направляя максимальное его количество на внутренние потребности [4].

Данные цитохимических исследований согласуются с результатами, полученными при изучении ультраструктуры нейронов при ИГМ. Отмечаются изменения в митохондриях: они набухают и распределяются в цитоплазме неравномерно, кристы их разрушаются. Снижение количества митохондрий, количества и длины их крист свидетельствует о нарушении энергетического обеспечения нейронов [5]. Набухание митохондрий приводит к разрыву наружной мембраны, затем растяжению внутренней мембраны, нарушению ее барьерных свойств (прежде всего для катионов) и к полному разрушению органелл. Происходит изменение конфигурации канальцев гранулярной и гладкой эндоплазматической сети. Увеличивается число свободных рибосом вследствие их отсоединения от мембран гранулярной эндоплазматической сети. Это является одним из проявлений формирующегося в клетке энергодефицита: фиксация рибосом к мембранам шероховатого эндоплазматического ретикулума при участии белка рибофорина является энергозависимым процессом. Возрастает общее количество и размеры лизосом. В цитоплазму выходят и активируются гидролитические ферменты – катепсины, рибонуклеаза, кислая фосфатаза, дезоксирибонуклеаза, гиалуронидаза и другие ферменты, запуская в клетке процесс аутофагии [5]. При инициации ишемии в нейронах головного мозга происходит увеличение $[H^+]$ с

развитием ацидоза и $[Ca^{2+}]$. В результате повышения $[Ca^{2+}]$ происходит активация ферментов, ведущих к дезорганизации метаболизма, а также к нарушению возбудимости и увеличению проницаемости плазматической мембраны для ионов. Нарушение внутриклеточного кальциевого гомеостаза играет одну из ведущих ролей в нейродегенеративных процессах в мозге при его ишемии наряду с такими факторами как глутаматергическая сигнальная трансдукция, окислительный стресс, воспаление, что приводит к апоптозу нейронов [5].

Заключение

Таким образом, субтотальная ишемия головного мозга приводит к глубоким морфофункциональным нарушениям нейронов гиппокампа крыс, включающим уменьшение размеров формы клеток, изменение степени хроматофилии цитоплазмы нейронов и выраженные нарушения окислительного метаболизма.

Литература (references)

1. Батин Н.В. Компьютерный статистический анализ данных: учеб.-метод. пособие. – Минск : Ин-т подгот. науч. кадров НАН Беларуси, 2008. – 160 с. [Batin N.V. *Komputornii statisticheskii analiz dannich: ucheb.-metod. posobie*. Computer statistical analysis of data. Minsk: In-t podgot. nauch. kadrov NAN Belarusi, 2008. – 160 p. (in Russian)]
2. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная. – М.: Издательство иностранной литературы, 1962. – 962 с. [Pirs Je. *Gistohimija teoreticheskaja i prikladnaja*. Histochemistry theoretical and applied. Moscow: IL, 1962, 962 p. (in Russian)]
3. Рукав Т.А., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфофункциональные изменения нейронов фронтальной коры головного мозга в условиях его ишемии-реперфузии // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – №4. – С. 35-38. [Rukan T.A., Maksimovich N.E., Zimatkin S.M. *Morfofunktsional'nyye izmeneniya neyronov frontal'noy kory golovnogo mozga v usloviyakh yego ishemii-reperfuzii*. Morphofunctional changes in the neurons of the frontal cortex of the brain under conditions of its ischemia-reperfusion. Journal of the Grodno State Medical University. – 2012. – N4. – P. 35-38. (In Russian)]
4. Baraskay S., Szepesi P., Orban G. Generalization of seizures parallels the formation of "dark" neurons in the hippocampus and pontine reticular formation after focal-cortical application of 4-aminopyridine (4-AP) in the rat // *Brain Research*. – 2008. – V.1228. – P. 217-228.
5. Chan P.H. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia // *Neurochemistry Research*. – 2004. – V.29. – P. 1943-1949.
6. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes: text with EEA relevance 20.10.2010. – Strasbourg: Official Journal of the European Union, 2010. – 46 p.
7. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. – London: Academic Press, 2007. – 448 p.
8. Ryosuke M.D. Effect of dantrolene on extracellular glutamate concentration and neuronal death in the rat hippocampal CA1 region subjected to transient ischemia // *Anesthesiology*. – 2002. – V.96. – P. 705-710.
9. Sacco S.E., Whisnant J.P., Broderick J.P. Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population // *Stroke*. – 1991. – V. 22. – P. 1236-1241.
10. White B.C. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury // *Journal of Neurological Science*. – 2000. – V.179, N1-2. – P. 1-33.

Информация об авторах

Бонь Елизавета Игоревна – ассистент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь.

Максимович Наталия Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: mne@grsmu.by

Зиматкин Сергей Михайлович – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: zimatkin@grsmu.by

УДК 612.017.1: 577.112.3

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИЙ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В ПЕЙРОВЫХ БЛЯШКАХ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫМ ИНФЕЗОЛА40

© Шейбак В.М, Павлюковец А.Ю., Смирнов В.Ю., Шейбак Л.Н., Жмакин А.И.

Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80

Резюме

Цель. Анализ изменений концентраций свободных аминокислот в пейеровых бляшках крыс в динамике после однократного внутрижелудочного введения Инфезола40.

Методика. Эксперимент проводили на 30 беспородных крысах, животным опытных групп однократно внутрижелудочно вводили раствор Инфезола40 в дозе 20 мл/кг массы, декапитацию животных осуществляли через 10, 20, 30 или 45 мин., соответственно. Для анализа использовали пейеровы бляшки, определение свободных аминокислот производили методом обращеннофазной ВЭЖХ.

Результаты. В результате исследование установлено, что внутрижелудочное введение раствора Инфезола40 повышает относительное количество протеиногенных аминокислот в пейеровых бляшках. В первые 20 мин. после введения раствора аминокислот увеличивается общее количество протеиногенных аминокислот, однако уже через 30 мин. номинальный эффект отсутствует, а через 45 мин. выявлено снижение концентраций аспарагина, серина, глутамина и треонина.

Заключение. Таким образом, изменения концентраций свободных аминокислот в пейеровых бляшках после однократного внутрижелудочного введения Инфезола40 являются следствием активации клеток пейеровых бляшек.

Ключевые слова: крысы, пейеровы бляшки, свободные аминокислоты, Инфезол40

DYNAMICS OF FREE AMINO ACIDS CONCENTRATIONS CHANGES IN PEYER'S PATCHES AFTER INTRODUCTION OF INFESOL40

Shejbak V.M, Pavlyukovets A.Yu., Smirnov V.Yu., Shejbak L.N., Zhmakin A.I.

Grodno State Medical University, 80, Gorky St., 230009, Grodno, Republic of Belarus

Abstract

Objective. The aim of the study was to analyze the changes in the concentrations of free amino acids in Peyer's patches of rats in dynamics after a single intragastric administration of Infezol40.

Methods. The experiment was carried out on 30 rats; the animals of the experimental groups were injected intragastrically with the solution of Inphezol40 at a dose of 20 ml/kg of body weight. The animals were decapitated after 10 min, 20 min, 30 min or 45 min. Peyer's patches were used for the analysis, free amino acids were determined by reversed-phase HPLC.

Results. The results showed that in the Peyer's patches after intragastric administration of the solution Infezola40 the relative amount of proteinogenic amino acids increases. In the first 20 minutes after the injection of the amino acid solution, the total amount of proteinogenic amino acids increases, but after 30 minutes the nominal effect is absent, and after 45 minutes the concentration of asparagine, serine, glutamine and threonine is decreased.

Conclusion. Thus, changes in the concentrations of free amino acids in Peyer's patches after a single intragastric administration of Infezol40 are the result of activation of Peyer's patch cells.

Keywords: rats, Peyer's patch, free amino acids, Infezol40

Введение

Тонкий кишечник является не только местом абсорбции нутриентов, слизистую оболочку тонкого кишечника можно также рассматривать как большой сенсорный орган со сложным

взаимодействием между локализованными в этом компартменте нейронами, клетками иммунной системы и эндокринными клетками. В тонком кишечнике присутствует более 100 млн. нейронов, эндокринные клетки, синтезирующие около 100 биологически активных молекул, а клетки иммунной системы присутствующие в слизистой оболочке тонкого кишечника являются основным клеточным пулом этой системы в организме (70%) [4]. Этот многофункциональный комплекс отвечает за адекватную реакцию на поступающие нутриенты и внешние стимулы, обеспечивая синхронизированную во времени моторику, секрецию ферментов, а также защиту внутренней среды организма от вторжения патогенов. Например, после приема пищи эндокринные клетки тонкого кишечника выделяют холецистокинин, который, в свою очередь, стимулирует выделение пищеварительных ферментов поджелудочной железой, способствует активации нейронов стенки желчного пузыря и последующему высвобождению желчи в просвет кишечника [8]. Существенный вклад во взаимодействие и функционирование регуляторных систем тонкого кишечника вносит микробиом. Синтезируемые микробиотой короткоцепочечные жирные кислоты и гетероциклические молекулы, стимулируют образование клетками кишечника нейропептидов, которые являются сигнальными молекулами для иммунцитов, экспрессирующих соответствующие рецепторы. Так при инициации локального иммунного ответа (например, во время микробной колонизации) миграция дендритных клеток в лимфатические узлы опосредована $\alpha 1$ -адренергическими рецепторами [7].

В состав иммунной системы желудочно-кишечного тракта входят пейеровы бляшки, аппендикс и регионарные лимфоузлы, а также собственная пластинка (*Lamina propria*), эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника и интраэпителиальные лимфоциты [2, 6, 11]. Пейеровы бляшки представляют собой узелковые скопления лимфоидной ткани, состоящей, как и любые лимфоидные образования, из Т- и В-зон [3, 9].

Показано, что аминокислоты, помимо своей основной функции в качестве компонентов белковых молекул, являются энергетическими субстратами для клеток иммунной системы, а также необходимы для антиоксидантной защиты клеток [1, 12, 13]. Экзогенные аминокислоты, изменяя функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, дендритных и тучных клеток, влияют на профиль продуцируемых про- и противовоспалительных цитокинов, модулируя интенсивность развития воспаления и окислительного стресса [10]. Таким образом, адекватная обеспеченность незаменимыми и функциональными (аргинин, глутамин, триптофан и таурин) аминокислотами имеет важное значение для развития иммунного ответа. Однако, в литературе отсутствуют сведения о динамике изменений аминокислотного профиля в пейеровых бляшках после энтерального введения смеси аминокислот.

Целью исследования явился анализ изменений концентраций свободных аминокислот в пейеровых бляшках крыс в динамике после однократного внутрижелудочного введения Инфезола40.

Методика

Эксперимент проводили на 30 беспородных крысах-самках массой 120-140 г, при свободном доступе животных к пище и воде. Животные были разделены на 5 групп: 1-й группе (контроль) внутрижелудочно вводили 0,9% раствор натрия хлорида, группам 2, 3, 4 и 5 – внутрижелудочно Инфезол40 (№ серии 42005012 BERLIN-CHEMIE MENARI №1, 12489, Германия) в дозе 20 мл/кг массы, что соответствует 800 мг смеси аминокислот на кг массы животного (табл. 1). Декапитацию животных осуществляли через 10, 20, 30 или 45 мин., соответственно.

Все опыты проведены в соответствии с Хельсинской декларацией о гуманном обращении с животными. На данное исследование получено разрешение Комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета. Для анализа использовали пейеровы бляшки.

Определение свободных аминокислот производили методом обращеннофазной ВЭЖХ с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм). Определение ароматических аминокислот (тирозина и триптофана) проводили методом ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции (280/320 нм для тирозина и 280/340 нм – для триптофана). Все определения осуществляли с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработка данных – с помощью программы Agilent ChemStation A10.01.

Математическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 6.0. Для полученных данных рассчитывали среднюю (M) и ошибку средней (m). Характеристика изучаемых показателей проводилась с помощью параметрической статистики (t -критерий

Стьюдента для независимых выборок). Для интегральной оценки метаболических эффектов вводимых соединений на фонд аминокислот, выполнен дискриминантный анализ, вычислены лямбда Вилкса и уровень статистической значимости значения, построен график проекции показателей на плоскость 2-х главных компонент.

Таблица 1. Содержание свободных аминокислот в растворе Инфезола40 г/л (мкмоль/л)

Заменимые аминокислоты		Незаменимые аминокислоты	
Аспарагиновая кислота	2,0 (15025)	Треонин	1,6 (13432)
Глутаминовая кислота	5,0 (33984)	Валин	2,25 (19206)
Гистидин	1,35 (8701)	Метионин	1,75 (11728)
Глицин	7,0 (93251)	Триптофан	0,5 (2448)
Аргинин	4,55 (26119)	Фенилаланин	3,15 (19069)
Аланин	4,0 (44898)	Изолейцин	2,1 (16010)
		Лейцин	2,75 (20965)
		Лизина	2,0 (13681)

Результаты исследования и их обсуждение

Введение Инфезола40 во все изучаемые сроки увеличивает относительное количество протеиногенных аминокислот в пейеровых бляшках. Через 10 мин. в пейеровых бляшках увеличивается общее количество ароматических аминокислот, соотношение аргинин/цитруллин (табл. 2). Повышались концентрации гистидина (в 1,9 раза), глицина (в 1,8 раза), аргинина (в 1,6 раза), метионина (в 2,2 раза), триптофана (в 1,5 раза), фенилаланина (в 2,8 раза), изолейцина (в 1,6 раза). Одновременно снижались уровни треонина (на 25%) и таурина (на 16,5%) (табл. 3, рис. 1-3).

Таблица 2. Структура пула свободных аминокислот и их азотсодержащих производных в пейеровых бляшках крыс, получавших Инфезол40 (20 мл/кг внутривенно), M±m

Показатель	Контроль	Инфезол40			
		10 мин.	20 мин.	30 мин.	45 мин.
Общее количество протеиногенных аминокислот	27805±2153	32479±2428	35698±579*	29039±2183	29020±2274
Общее количество заменимых аминокислот	23322±1860	27149±1900	30388±507*	24734±1860	25337±1985
Заменимые / незаменимые аминокислоты	5,30±0,34	5,23±0,32	5,84±0,40	5,83±0,33	7,01±0,48*
Протеиногенные / азотсодержащие метаболиты аминокислот	0,84±0,04	1,16±0,08*	1,10±0,04*	0,95±0,03*	0,98±0,05*
Общее количество аминокислот с разветвленной углеродной цепью (АРУЦ)	1405±134	2043±280	2043±99*	1345±174	1260±100
Общее количество ароматических аминокислот (ААА)	566±71	1016±155*	990±79*	531±43	558±54
АРУЦ / ААА	2,54±0,12	2,04±0,09*	2,11±0,15*	2,54±0,26	2,28±0,09
Аргинин / орнитин	4,67±0,46	6,91±0,52*	6,02±0,37*	3,90±0,31	3,80±0,19
Аргинин / цитруллин	1,29±0,15	2,22±0,22*	1,73±0,22	1,28±0,15	1,12±0,15
Глутамат / глутамин	6,58±0,41	7,64±0,51	7,83±0,59	8,44±0,41*	8,83±0,19*

Примечание: * – статистически значимые различия относительно контрольной группы (p<0,05)

Через 20 мин. после введения Инфезола40 в пейеровых бляшках увеличивалось общее количество протеиногенных аминокислот, заменимых аминокислот, аминокислот с разветвленной углеродной цепью, ароматических аминокислот, повышается соотношение аргинин/орнитин (табл. 2). Повышались концентрации заменимых аминокислот: глицина (в 2,2 раза), аргинина (в 1,5 раза), аланина (в 1,5 раза), незаменимых аминокислот: гистидина (в 1,8 раза), валина (в 1,3 раза), метионина (в 2,1 раза), фенилаланина (в 2,6 раза), изолейцина (в 1,6 раза), лейцина (в 1,5 раза) и метаболита аргинина – орнитина (в 1,2 раза). Одновременно снижаются уровни таурина (на 7,7%) и цистеиновой кислоты (на 12,5%) (табл. 3, рис. 1-5).

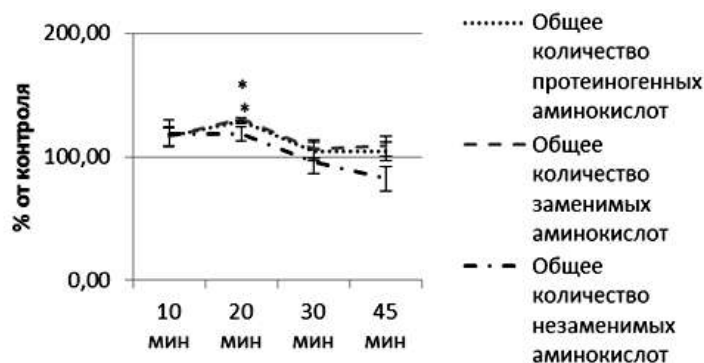


Рис. 1. Динамика изменений общего количества свободных протеиногенных аминокислот в пейеровых бляшках после введения Инфезол40. * – статистически значимые различия относительно контрольной группы ($p < 0,05$)

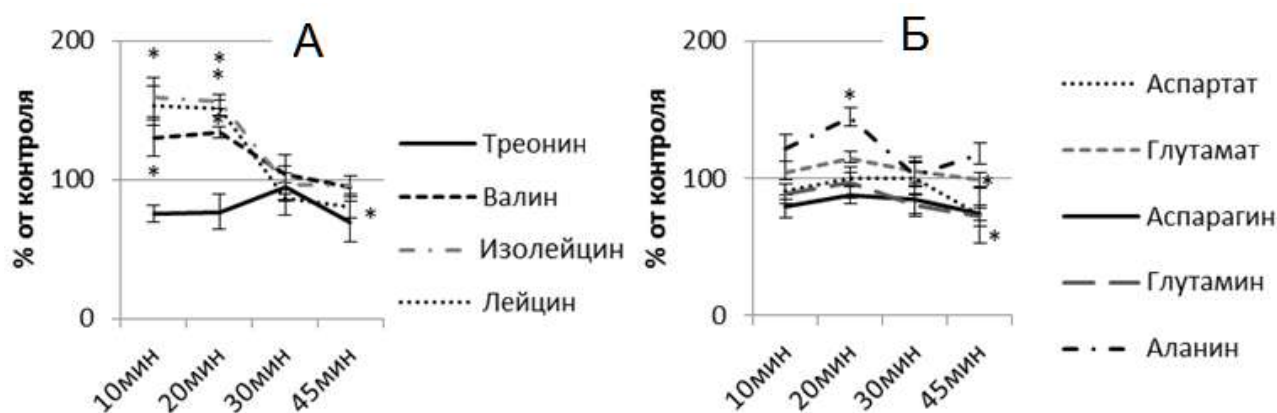


Рис. 2. Динамика изменений концентраций треонина, валина, изолейцина и лейцина (А), аспартата, глутамата, аспарагина, глутамина и аланина (Б) в пейеровых бляшках крыс после введения Инфезол40. * – статистически значимые различия относительно контрольной группы ($p < 0,05$)

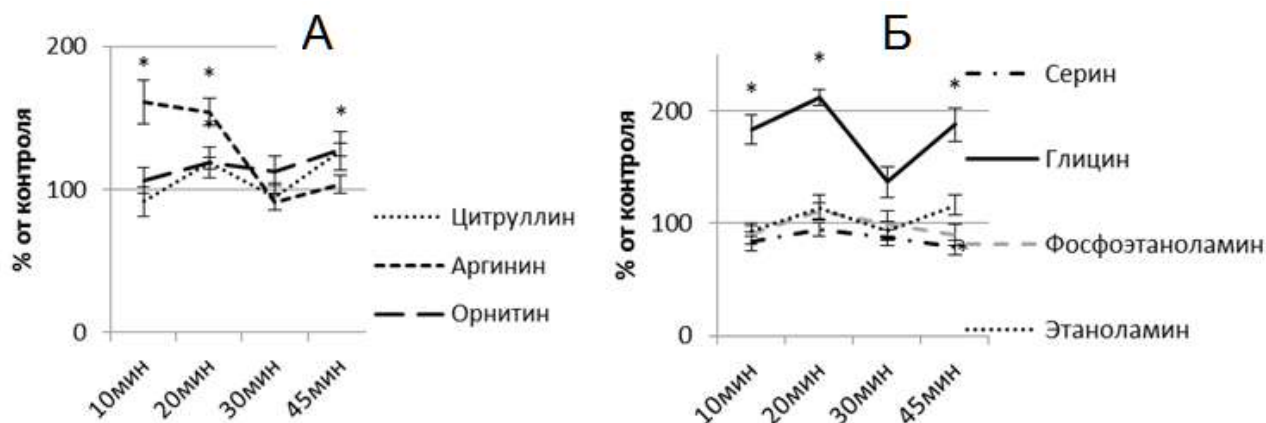


Рис. 3. Динамика изменений концентраций аргинина, цитруллина и орнитана (А), серина, глицина, фосфоэтаноламина и этаноламина (Б) в пейеровых бляшках после введения Инфезол40. * – статистически значимые различия относительно контрольной группы ($p < 0,05$)

Однократное введение Инфезола40 через 30 мин. увеличивало соотношение глутамат/глутамин (табл. 2). Среди индивидуальных показателей свободных аминокислот и их производных снижалась концентрация цистеиновой кислоты (на 33%) (табл. 3, рис. 1-3).

Через 45 мин. увеличивается относительное количество заменимых аминокислот и протеиногенных аминокислот (табл. 2). Снижаются уровни цистеиновой кислоты (на 25%), аспарагина (на 25,5%), серина (на 21%), глутамина (28,2%), треонина (на 30,5%), α -аминомасляной кислоты (на 33,8%). Увеличивались концентрации глицина (в 1,9 раза) и орнитина (в 1,3 раза) (табл. 3, рис. 1-а, д). Снижение концентрации глутамина, который является важным регулятором синтеза азотистых оснований и белка, основным пластическим и энергетическим субстратом для лимфоцитов и макрофагов [5]. Одновременное повышение уровня орнитина (предшественник для синтеза полиаминов) через 45 мин. после внутрижелудочного введения Инфезола40, может указывать на активацию синтеза нуклеиновых кислот в клетках пейеровых бляшек [1, 12].

Таблица 3. Концентрации свободных аминокислот и их азотсодержащих производных в пейеровых бляшках крыс, получавших Инфезол40 (20 мл/кг внутрижелудочно) нмоль/г ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Инфезол40,			
		10 мин.	20 мин.	30 мин.	45 мин.
Цистеиновая к-та	48 \pm 2	43 \pm 1	42 \pm 1*	37 \pm 2*	36 \pm 2*
Аспарагин	475 \pm 42	377 \pm 30	415 \pm 24	400 \pm 41	354 \pm 19*
Серин	1124 \pm 75	940 \pm 78	1064 \pm 66	983 \pm 73	883 \pm 59*
Глутамин	1390 \pm 148	1228 \pm 86	1349 \pm 151	1115 \pm 87	998 \pm 65*
Гистидин	207 \pm 21	394 \pm 52*	378 \pm 45*	203 \pm 28	221 \pm 36
Глицин	3942 \pm 368	7228 \pm 946*	8344 \pm 567*	5385 \pm 752	7393 \pm 1091*
Треонин	2069 \pm 168	1552 \pm 95*	1586 \pm 198	1964 \pm 193	1438 \pm 208*
Аргинин	385 \pm 38	621 \pm 94*	594 \pm 57*	352 \pm 20	400 \pm 25
Аланин	2696 \pm 68	3287 \pm 332	3898 \pm 244*	2759 \pm 251	3174 \pm 244
Таурин	18943 \pm 519	15826 \pm 1230*	17478 \pm 349*	17395 \pm 1737	17065 \pm 1130
α -Аминомасляная к-та	148 \pm 12	113 \pm 14	118 \pm 12	117 \pm 13	98 \pm 18*
Валин	567 \pm 46	739 \pm 96	760 \pm 33*	589 \pm 84	537 \pm 41
Метионин	157 \pm 18	342 \pm 62*	337 \pm 28*	180 \pm 16	189 \pm 12
Триптофан	103 \pm 15	157 \pm 14*	148 \pm 17	100 \pm 10	89 \pm 8
Фенилаланин	215 \pm 30	598 \pm 117*	559 \pm 50*	197 \pm 15	254 \pm 27
Изолейцин	320 \pm 35	510 \pm 71*	499 \pm 26*	310 \pm 38	305 \pm 23
Гидроксизин	115 \pm 5	129 \pm 12	151 \pm 8*	123 \pm 11	162 \pm 12*
Лейцин	518 \pm 55	795 \pm 114	784 \pm 44*	446 \pm 52	418 \pm 36
Орнитин	83 \pm 3	88 \pm 8	98 \pm 4*	93 \pm 10	106 \pm 5*

Примечание: * – статистически значимые различия относительно контрольной группы ($p < 0,05$)

Формирование пула протеиногенных аминокислот пейеровых бляшек крыс после однократного внутрижелудочного введения Инфезола40 также было проанализировано с использованием линейного дискриминантного анализа, позволяющего перейти к рассмотрению малого набора переменных (корней дискриминантных функций). Значение критерия лямбда Уилкса и соответствующего ему критерия Фишера (0,0000065 и 6,100439 соответственно) доказывают высокую степень дискриминации групп, а на основании классификационной матрицы можно сделать вывод о 100% корректности обучающих выборок для всех групп. Наибольший вклад в дискриминацию функций (т.е. имеющие наибольшую вариабельность) вносят глицин ($F=24,68559$) в наибольшем количестве представленный в составе раствора Инфезол40 (27,6% от всех входящих в состав раствора аминокислот), гистидин ($F=32,46392$) и изолейцин ($F=6,91005$) увеличение концентраций которых регистрировали в течение 20 мин после введения раствора, цистеиновая кислота ($F=26,54177$), этаноламин, валин, цитруллин, лизин, ($F=18,63010$; 19,92814; 16,99056; 10,93164, соответственно) (рис. 4).

Анализируя значения квадратов расстояний Махаланобиса между центроидами групп и диаграмму рассеяния (рис. 2), можно заключить, что центроид группы «45 мин. Инфезол40» наиболее удален в пространстве дискриминантных функций от такового контрольной группы (квадрат расстояния Махаланобиса = 4155,5). Напротив, квадрат расстояния Махаланобиса наименьший между центроидами группы «10 мин. Инфезол40» (квадрат расстояния Махаланобиса = 411,4), что говорит о слабой дискриминации, для групп «20 мин. Инфезол40» и «30 мин. Инфезол40» квадрат расстояния Махаланобиса составляет 1468,1 и 827,9; соответственно.

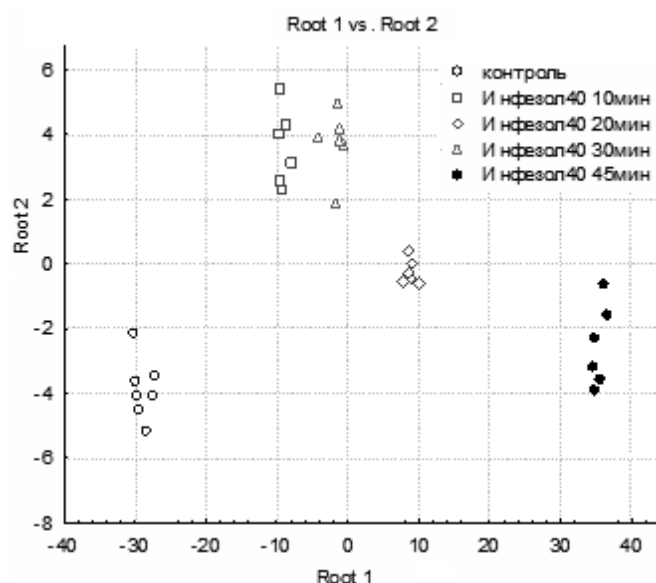


Рис. 4. Проекция распределения фонда протеиногенных аминокислот пейеровых бляшек крыс, получавших Инфезол40 (20 мл/кг внутривентрикулярно)

Заключение

Таким образом, внутривентрикулярное введение Инфезола40 повышает относительное количество протеиногенных аминокислот в пейеровых бляшках. В первые 20 мин. после введения раствора аминокислот увеличивается общее количество протеиногенных аминокислот, однако уже через 30 мин. номинальный эффект отсутствует, а через 45 мин. выявлено снижение концентраций аспарагина, серина, глутамина и треонина. Вероятно, данные изменения концентраций свободных аминокислот в пейеровых бляшках после однократного внутривентрикулярного введения Инфезола40 являются следствием активации клеток пейеровых бляшек.

Литература (references)

1. Шейбак В.М., Горецкая М.В. Аминокислоты и иммунная система. – Москва: Пальмир, 2010. – 356 с. [Shejbak V.M., Goreckaja M.V. *Aminokisloty i immunnaja sistema*. Amino acids and immune system – Moscow: Palmyr: 2010. – 356 p. (in Russian)]
2. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions// *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2009. – V.70. – P. 505-515.
3. Brandtzaeg P. The gut as communicator between environment and host: immunological consequences// *European Journal of Pharmacology*. – 2011. – V.668. – P. 1632.
4. Furness J.B., Kunze W.A., Clerc N. Nutrient tasting and signalling mechanisms in the gut II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. // *American Journal of Physiology*. – 1999. – V.277. – P.922-928.
5. Kim H. Glutamine as an Immunonutrient // *Yonsei Medical Journal*. – 2011. – V.52, N6. – P. 892–897.
6. Lamichhane A., Kiyono H., Kunisawa J. Nutritional components regulate the gut immune system and its association with intestinal immune disease development // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2013. – V.28. – P. 18-24.
7. Maranduba C.M., De Castro S.B., de Souza G.T. et.al. Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: impact on the host health and homeostasis. // *Journal of Immunology Research*. – 2015. – V.2015. – P.1-14.
8. Newson B., Ahlman H., DahlstrSm A, Nyhus LM. Ultrastructural observations in the rat ileal mucosa of possible epithelial taste cells and sensory neurons. // *Acta Physiologica Scandinavica*. – 1982. – V.114. – P.161-164.
9. Newberry R.D., Lorenz R.G. Organizing a mucosal defense.// *Immunological Reviews*. – 2005. – V. 206. – P.6-21.

10. Ruth M.R., Field C.J. The immune modifying effects of amino acids on gut-associated lymphoid tissue// Journal of Animal Science and Biotechnology. – 2013. – V.4. – P. 27-37.
11. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease // Nature Reviews Immunology. – 2009. – V.9. – P.799-809.
12. Wu G. Glucose and glutamine metabolism in rat macrophages: enhanced glycolysis and unaltered glutaminolysis in spontaneously diabetic BB rats // Amino Acids. – 2013. – V.45. – P. 407-411.
13. Xue H., Field C.J. New role of glutamate as an immunoregulator via glutamate receptors and transporters // Frontiers in Bioscience (Scholar edition). – 2011. – V.3. – P. 1007-1020.

Информация об авторах

Шейбак Владимир Михайлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: vsheibak@gmail.com

Павлюковец Анастасия Юрьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: anastasiayk@mail.ru

Смирнов Виталий Юрьевич – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: vit_sm@mail.ru

Шейбак Лидия Николаевна – доктор медицинских наук, профессор 2-й кафедры детских болезней Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: lsheibak@gmail.com

Жмакин Андрей Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: microbivir@gmail.com

УДК 615.324:593. 95:547.964.4.07

EFFECT OF GLYCOSYLATED POLYPEPTIDES COMPLEX ISOLATED FROM SEA URCHIN ON THE ACTIVITY OF CYCLOOXYGENASE ISOFORMS AND 5-LIPOXYGENASE© Katelnikova A.E.¹, Kryshen K.L.¹, Makarova M.N.¹, Makarov V.G.¹, Vorobieva V.V.², Shikov A.N.¹¹*Saint-Petersburg Institute of Pharmacy, 245, Zavodskaya St., 188663, Kuzmolovskiy, Vsevolozhskiy district, Leningradskaya region, Russia,*²*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To study the effect of the complex of glycosylated polypeptides (CGP) isolated from the intestines of sea urchins of the *S. droebachiensis* species on the activity of two isoforms of cyclooxygenase (COX-1 and COX-2), 5-lipoxygenase (5-LOX) enzyme in in vitro tests.

Methods. The activity of the complex of glycosylated polypeptides at final concentrations of 200, 100, 50, 25, 12.5 and 6.25 µg/ml for COX-1 / -2 and 5-LOX enzymes was studied using commercial biochemical test kits (Cayman Chemicals, USA). As a positive control, a selective COX-1 SC-560 inhibitor at a concentration of 0.0035-3.5 µg/ml and a selective COX-2 niflumic acid inhibitor at a concentration of 0.0028-2.8 µg/ml were used.

Results. In vitro tests revealed that the effective concentration (IC₅₀) of the glycosylated peptide complex selectively inhibiting COX-2 activity was 67±3.1 µg/ml. No effects on the activity of the 5-lipoxygenase enzyme were revealed.

Conclusion. The findings make it possible to draw a conclusion that only one isoform of cyclooxygenase – COX-2 is the target of the anti-inflammatory effect of the studied complex of glycosylated peptides isolated from sea urchins.

Keywords: complex of glycosylated polypeptides, sea urchins of the *S. droebachiensis* species, cyclooxygenase

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ МОРСКИХ ЕЖЕЙ, НА АКТИВНОСТЬ ИЗОФОРМ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ И 5-ЛИПООКСИГЕНАЗУКательникова А.Е.¹, Крышень К.Л.¹, Макарова М.Н.¹, Макаров В.Г.¹, Воробьева В.В.², Шиков А.Н.¹¹*ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, п. Кузьмоловский, 245*²*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучение влияния комплекса гликозилированных полипептидов (КГП), выделенного из внутренностей морских ежей вида *S. droebachiensis*, на активность двух изоформ циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), фермента 5-липооксигеназы (5-ЛОГ) в тестах *in vitro*.

Методика. Активность комплекса гликозилированных полипептидов в конечных концентрациях 200, 100, 50, 25, 12,5 и 6,25 мкг/мл в отношении ферментов ЦОГ-1/-2 и 5-ЛОГ изучали с использованием коммерческих биохимических тест-наборов (Cayman Chemicals, USA). В качестве позитивных контролей использовали селективный ингибитор ЦОГ-1 SC-560 в концентрациях 0,0035-3,5 мкг/мл и селективный ингибитор ЦОГ-2 нифлумовую кислоту в концентрациях 0,0028-2,8 мкг/мл.

Результаты. В тестах *in vitro* показано, что эффективная концентрация (IC₅₀) комплекса гликозилированных полипептидов, селективно ингибирующая активность ЦОГ-2, составила 67±3,1 мкг/мл. Влияния на активность фермента 5-липооксигеназы не выявлено.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что мишенью противовоспалительного действия изучаемого комплекса гликозилированных полипептидов, выделенного из морских ежей, является только одна изоформа циклооксигеназы – ЦОГ-2.

Ключевые слова: комплекс гликозилированных полипептидов, морские ежи вида *S. droebachiensis*, циклооксигеназа

Introduction

Studies aimed at analyzing biologically active substances from marine organisms revealed their antioxidant, antimicrobial, immunomodulating, antiviral, regenerative, lipid-lowering and antidiabetic activities. At present, seven preparations from marine hydrobionts are registered in the world pharmaceutical market. In the Russian Federation, the following preparations are registered and used - Histochrome for Ophthalmology, Histochrome for Cardiology, and Collagenase. The preparations were developed by the Pacific Institute of Biochemistry of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences [6].

It was revealed that peptides obtained from hydrolysates of proteins of marine organisms, for example, mussels, sea eel, microalgae, sea urchins, possess an anti-inflammatory effect [10]. The complexity of studying the anti-inflammatory activity of certain substances is due to the fact that inflammation is a multivalent, dynamic process with various alternative and crossed paths existing both at the level of intracellular interactions of the signaling cascades and at the level of regulation of the production of inflammatory mediators [7, 8]. Thus, the urgency of creating new drugs that can regulate the functional activity of molecules involved in inflammation, with minimal manifestations of side effects is obvious.

Since one of the most probable studied mechanisms of drugs anti-inflammatory action is the depression in the production of prostaglandins from arachidonic acid by inhibiting cyclooxygenase (COX) and 5-lipoxygenase (5-LOX) enzymes [7], it is reasonable to study a similar mechanism of action in a complex of glycosylated polypeptides isolated from hydrobionts. This will make it possible to obtain innovative chemical compounds (molecules) for later creation of new drugs [1, 2].

The aim of the study was to assess the effect of a complex of glycosylated polypeptides isolated from *S. droebachiensis* sea urchins on the activity of two cyclooxygenase isoforms (COX-1 and COX-2) and the 5-LOX enzyme.

Methods

In the experiment, male Wistar rats weighing 200 ± 15.0 , obtained from the "Rappolovo" laboratory animal bank of the Russian Academy of Medical Sciences, were studied. The rats were divided into groups of 5 and 6 individuals and kept on the bedding (the floor area per animal - 440 and 367 cm², respectively). For feeding, the PK-120-1 mixed fodder (GOST R 50258-92) was used in accordance with the norms approved by the Order of the Ministry of Health of the USSR of 12.08.1977 No. 755. The animals were given water ad libitum in accordance with SanPiN 2.1.4.1074-01 "Drinking water. Hygienic requirements for water quality of centralized drinking water supply systems. Quality control". The animals were kept under controlled environmental conditions (19-25 °C, air humidity 30-70%), NH₃ ≤ 10 mg / m³, CO₂ ≤ 0.15% vol. The light regime amounted to 12 hours of light and 12 hours of darkness. The air exchange regime ensured the change of about 15 room volumes per hour. The temperature and humidity of the air were recorded daily. Before the beginning of the study, the animals were divided into groups by the modified block randomization method.

The studies were carried out in accordance with the guidelines and normative documents, the rules of laboratory practice of preclinical research in the Russian Federation (GOST R 53434-2009) and Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and the Council of the European Union of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

The test substance is a complex of glycosylated polypeptides (CGP) isolated in the laboratory of the St. Petersburg Institute of Pharmacy, from the entrails of green sea urchins of the *S. droebachiensis* species. Gas-liquid chromatography with mass spectrometry (GLC-MS) and high-performance liquid chromatography (HPLC-ELSD) showed that the substance contains 10-15% of peptides, 35-45% of amino acids, 4-8% of phospholipids, trace elements, and sugars [4].

The effect of CGP at final concentrations of 200, 100, 50, 25, 12.5 and 6.25 µg / ml on the activity of COX-1 and COX-2 was assessed using the "COX inhibitor screening assay kit" (Cayman Chemicals, USA) in accordance with the manufacturer's instructions. As positive controls, the selective COX-1 inhibitor SC-560 (Cayman Chemicals, USA) was used at concentrations of 0.0035-3.5 µg / ml and the selective COX-2 inhibitor niflumic acid (Cayman Chemicals, USA) - at concentrations of 0.0028 -2.8 µg / ml. The enzyme activity was evaluated by the concentration of the final product of the prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) reaction with the enzyme immunoassay.

The optical density of the samples was measured on the xMark plate spectrophotometer (BioRad, USA) at the wavelength of 405 nm. The concentration of prostaglandin produced during the catalytic reaction involving COX-1 / -2 was calculated with the calibration curve constructed according to the optical density of different concentrations of the standard. The values characterizing the control samples were combined into the control group; the mean value was determined and taken as 100%. The concentration values of the other groups were expressed as the percentage of the control (% inhibition).

Inhibition percentage was calculated according to the following formula:

$$100 - \frac{C_{\text{sample}}}{C_{\text{control}}} \times 100, \text{ with } C - \text{reaction product concentration}$$

Analysis of the effect of CGP on the enzymatic activity of 5-LOX was carried out at final concentrations of 1000, 100, 10, 1, 0.1 and 0.01 $\mu\text{g} / \text{ml}$ using the commercial kit "Lipoxygenase Inhibitor Screening Assay Kit" (Cayman Chemical, USA) and purified 5-LOX of potatoes (Cayman Chemical, USA). The 5-LOX-NDGA non-selective inhibitor (Cayman Chemicals, USA) was used as the comparison preparation in accordance with the test system manufacturer's data at concentrations of 0.5-15 $\mu\text{g} / \text{ml}$. The amount of hydroperoxides released during the lipoxygenation reaction was evaluated with the test system.

The incubation time of the NDGA non-selective inhibitor / the studied preparation with 5-LOX (enzyme) and linolenic acid (substrate) was 10 min. Enzymatic catalysis was stopped by applying the chromogen in 5 minutes, after which the photometric measurement was made on the xMark (BioRad, USA) plate spectrophotometer at the wavelength of 490 nm.

The activity of the 5-LOX enzyme was calculated by the value of the optical density, according to the following formula:

$$\frac{A_{490/\text{min}}}{9,47\text{mM}^{-1}} \times \frac{0,21\text{ml}}{0,09\text{ml}} \times 1000 = \text{mmol} / \text{min} / \text{ml}$$

, with: $A_{490/\text{min}}$ – optical density at the wavelength of 490 nm; $9,47\text{mM}^{-1}$ – extinction coefficient; 0,21 ml – total sample volume; 0,09 ml – volume of the control.

The inhibition process was calculated according to the following formula:

$$100 - \frac{EA_{\text{sample}}}{EA_{\text{control}}} \times 100, \text{ with } EA - \text{enzyme activity}$$

Statistical analysis of the data was carried out using the Statistics 10.0 (StatSoft, USA) software. The one-way ANOVA test was used to statistically evaluate the indicators obeying the normal distribution law, followed by the inter-group post hoc comparison using the Tukey's post hoc test. The nonparametric Kruskal-Wallis criterion was used for data not obeying the normal distribution law (scores). The differences were determined at 0.05 significance level.

Results and discussion

The study revealed that the calculated effective concentration (IC₅₀, 50% of inhibitory activity) for the SC-560 selective inhibitor was 0.1 μM (35 ng / ml). The CGP substance at all the tested concentrations had no significant effect on the COX-1 activity (ANOVA, $p > 0.05$), but inhibited the activity of the COX-2 enzyme in a dose-dependent manner.

The curve characterizing the dependence of the amount of the PGF₂ α prostaglandin produced during the catalytic reaction with the participation of the COX-2 enzyme on the concentration of CGP was sigmoid-like, reaching the plateau at 80% at a concentration of 50-200 $\mu\text{g} / \text{ml}$ (Fig. 1).

The calculated effective concentration (IC₅₀) for the standard selective COX-2 niflumic acid inhibitor was 0.03 $\mu\text{g} / \text{ml}$, while for the complex of glycosylated peptides it was $67 \pm 3.1\text{ }\mu\text{g} / \text{ml}$.

It was suggested that in addition to inhibiting the cyclooxygenase enzyme, a possible mechanism of the anti-inflammatory action of the studied complex could be the inhibition of the 5-lipoxygenase enzyme. The design of the study, aimed at comparing the 5-lipoxygenase inhibitory concentrations of the studied substance (CGP) and the NDGA lipoxygenase non-selective inhibitor, is presented in Table. 1.

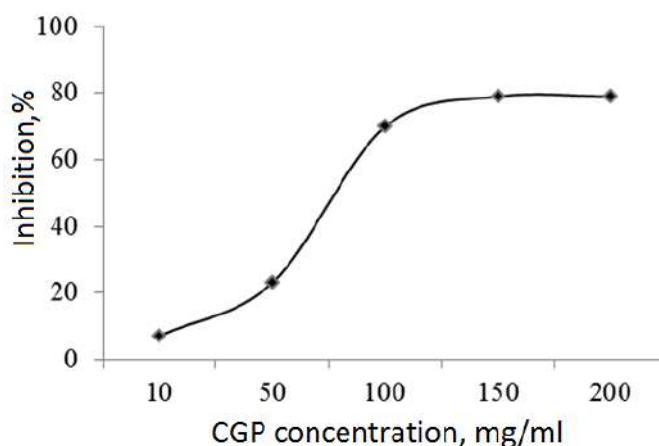


Рис. 1. Dependence of the amount of the PGF₂α prostaglandin, produced during the catalytic reaction with the participation of the COX-2 enzyme on the concentration of the complex of glycosylated polypeptides (CGP) in µg / ml isolated from the *S. Droebachiensis* sea urchins

Table 1. Results of the evaluation of the interaction of the glycosylated peptides complex substance and the NDGA 5-lipoxygenase non-selective inhibitor with the 5-lipoxygenase enzyme.

Sample	5-LOX enzyme activity (mmol/min/ml)	5-LPX inhibition % (from the control)
Control (distilled water)	10,1±0,4 (n=3)	-
NDGA, 15 µg / ml (50 µ)	0±0 (n=3)	100±1
NDGA, 10 µg / ml (33µ)	0±0 (n=3)	100±2
NDGA, 5 µg / ml (17 µ)	1,2±0,6* (n=3)	88±3
NDGA, 3 µg / ml (10 µ)	4,8±0,2* (n=3)	53±1
NDGA, 1 µg / ml (3 µ)	7,0±0,3* (n=3)	31±2
NDGA, 0,5 µg / ml (2 µ)	9,1±0,1* (n=3)	10±1
CGP, 1000 µg / ml	10,0±0,1 (n=3)	1±1
CGP, 100 µg / ml	10,0±0,3 (n=3)	1±2
CGP, 10 µg / ml	9,9±0,2 (n=3)	3±1
CGP, 1 µg / ml	10,6±0,2 (n=3)	-5±1
CGP, 0,1 µg / ml	10,1±0,1 (n=3)	0±1
CGP, 0,01 µg / ml	10,5±0,1 (n=3)	5±1

Note: CGP – complex of glycosylated polypeptides; NDGA – non-selective 5-LOX inhibitor, used in the appropriate test-system; * – statistically relevant differences compared to the control, Tukey test, p < 0,05

The findings revealed that the NDGA 5-lipoxygenase nonselective inhibitor reduced the activity of the enzyme. The calculated effective IC₅₀ concentration was 5.3 µM (1.6 µg / ml). The glycosylated polypeptides complex in the studied concentrations showed no inhibitory activity relating to the 5-lipoxygenase enzyme.

Experimental studies of the pharmacological activity of peptides isolated from sea urchins are of particular interest, since representatives of this group of hydrobionts contain a very wide range of pharmacologically active peptides. Chloroform and methanol extracts obtained from the intestine and gonads of the *Tripneustes gratilla* sea urchins possess a pronounced antibacterial activity against *Salmonella typhi*, *E. coli*, *Shigella sonnei* and *P. aeruginosa* [3]. The peptide, encoded CEN1 HC, isolated from the *Strongylocentrotus droebachiensis* green sea urchin, showed antistaphylococcal activity, including the antistaphylococcal activity on the methicillin-resistant strains of staphylococcus [5]. Along with the antibacterial action, anti-inflammatory activity was demonstrated, which was confirmed in models of infected wounds in vitro and in vivo.

A number of consequent studies focused primarily on identifying and confirming the anti-inflammatory activity. In particular, water extract of the gonads of the *Heliocidaris erythrogramma* sea urchins at a dose of 50 mg / kg exhibited an anti-inflammatory effect on the model of adjuvant arthritis in rats, reducing the paw edema by 55% compared to the control group. The same extract at a concentration of 0.5 mg / ml

inhibited the activity of cyclooxygenase-1 (COX-1) by more than 45%, which exceeded the inhibitory activity of indomethacin at the same concentration by 1.4 times [9].

The selective inhibitory effect of the hydrobiont glycosylated polypeptides complex on COX-2 (the enzyme required for the synthesis of cyclic endoperoxides such as PGG₂, PGH₂) is likely to violate the known "arachidonic acid cascade", realized during the formation of biologically active substances from cell membrane phospholipids, taking part in the inflammatory process. The result of the COX-2 blockade is a decrease in the biosynthesis of prostanoids. The decrease in the activity of prostaglandin synthetase resulting from the inhibition of cyclooxygenase is completed by a decrease in the biosynthesis of prostaglandins of the PGE₂ subtype, as well as the achievement of anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects, which will be further confirmed in the experimental models in vivo.

Absence of inhibition of the 5-lipoxygenase activity, affecting the production of leukotrienes, unfortunately limits the immunomodulatory effect of glycosylated polypeptides in allergic and inflammatory reactions. However, the immunosuppressive activity can be excluded only after studying the ability of the substance to bind to leukotriene receptors (TBT4) and block them, similar to that of zafirlukast.

Conclusion

It is common knowledge that COX-2 inhibition causes the anti-inflammatory effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), whereas suppression of the COX-1 enzyme and subsequent blockade of the cytoprotective prostaglandins (PG) synthesis, in particular PGI₂, PGE₂ and A₂ thromboxane, cause side effects, among which the most severe are erosion and ulcers of the gastrointestinal tract, hepatic and renal insufficiency, impaired blood clotting and bronchospasm. In the current study, the selective inhibitory effect of the glycosylated polypeptides complex on the COX-2 enzyme at an effective concentration of $67 \pm 3.1 \mu\text{g} / \text{ml}$, comparable to aspirin and ibuprofen, was established. However, due to the selective action, it is obviously devoid of the ability to cause side effects characteristic of classical nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Toll-like receptors (TLR) responsible for antigen recognition, activation of antigen-presenting cells, inflammatory mediators synthesis and the development of an immunological response, as well as the P38 mitogen-activated protein kinase providing post-transcriptional regulation of inflammatory proteins synthesis can be considered the application point for the implementation of the anti-inflammatory effect of the studied complex. Data on the studies of the ability of hydrobiont glycosylated polypeptides complex to suppress Toll-like receptors (TLR) and the P38 mitogen-activated protein kinase, will be provided in subsequent publications.

References

1. Кательникова А.Е., Крышень К.Л., Макаров В.Г. и др. Поиск новых противовоспалительных средств на основе комплекса гликозилированных пептидов, выделенных из морских ежей вида *Strongylocentrotus droebachiensis* // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №4. – С. 9-15. [Katel'nikova A.E., Kryshen' K.L., Makarov V.G. i dr. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2016. – V.14, N4. – P. 9-15. (in Russian)]
2. Уракова И.Н., Пожарицкая О.Н., Демченко Д.В. и др. Биологическая активность и способы получения пептидов из рыб // Биология моря. – 2012. – Т.38, №6. – С. 421-427. [Urakova I.N., Pozharitskaya O.N., Demchenko D.V. i dr. *Biologiya morya*. Russian Journal of Marine Biology – 2012. – V.38, N6. – P. 421-427 (in Russian)]
3. Abubakar L., Mwangi C., Uku, J. et al. Antimicrobial activity of various extracts of the sea urchin *Tripneustes gratilla* (Echinoidea) // African Journal of Pharmacology and Therapeutics. – 2012. – V.1, N1. –P. 19-23.
4. Aneiros A., Garateix A. Bioactive peptides from marine sources: pharmacological properties and isolation procedures // Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications. – 2004. – V.803, N1. – P. 41-53.
5. Björn C., Håkansson J., Myhrman E. et al. Anti-infectious and anti-inflammatory effects of peptide fragments sequentially derived from the antimicrobial peptide centrocin 1 isolated from the green sea urchin, *Strongylocentrotus droebachiensis* // AMB Express. – 2012. – V.2, N1. – P. 1-12.
6. Crawford A.D., Jaspars M., De Pascale D. et al. The marine biodiscovery pipeline and ocean medicines of tomorrow // Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom. – 2016. – V.96, N1. – P. 151-158.
7. Krakauer T. Molecular therapeutic targets in inflammation: cyclooxygenase and NF-kappa B // Inflammation & allergy – Drug targets. – 2004. – V.3, N3. – P. 317-324.

8. Nishikawa M., Myoui A., Tomita T., Takahi K., Nampei A., Yoshikawa H. Prevention of the onset and progression of collagen-induced arthritis in rats by the potent p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor FR167653 // *Arthritis and Rheumatism*. – 2003. – V.48. – P. 2670-2681.
9. Sheean P.D., Hodges L.D., Kalafatis N. et al. Bioactivity of extracts from gonadal tissue of the edible Australian purple sea urchin *Heliocidaris erythrogramma* // *Journal of the Science of Food and Agriculture*. – 2007. – V.87, N4. – P. 694-701.
10. Wu R.B., Wu C., Liu D. et al. Overview of antioxidant peptides derived from marine resources: the sources, characteristic, purification, and evaluation methods // *Applied biochemistry and biotechnology*. – 2015. – V.176, N7. – P. 1815-1833.

Information about the authors

Katelnikova Anastasia E. – research worker of St. Petersburg Institute of Pharmacy. E-mail: spbpharm@mail.ru

Kryshen Kirill L. – Candidate of Biology, senior research worker of St. Petersburg Institute of Pharmacy. E-mail: spbpharm@mail.ru

Makarova Marina N. – Doctor of Medicine, professor, Deputy Director General of St. Petersburg Institute of Pharmacy. E-mail: spbpharm@mail.ru

Makarov Valeriy G. – Doctor of Medicine, professor, Director General of St. Petersburg Institute of Pharmacy. E-mail: spbpharm@mail.ru

Vorobieva Viktorya V. – Doctor of Medicine, associate professor, Department of Pharmacology, Smolensk State Medical University. E-mail: v.v.vorobeva@mail.ru

Shikov Aleksandr N. – Doctor of Pharmacy, leading research worker, Deputy Director General of St. Petersburg Institute of Pharmacy. E-mail: alexs79@mail.ru

Информация об авторах

Кательникова Анастасия Евгеньевна – научный сотрудник ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». E-mail: spbpharm@mail.ru

Крышень Кирилл Леонидович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». E-mail: spbpharm@mail.ru

Макарова Марина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора ЗАО «Санкт-Петербургский Институт Фармации». E-mail: spbpharm@mail.ru

Макаров Валерий Геннадиевич – доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ЗАО «Санкт-Петербургский Институт Фармации». E-mail: spbpharm@mail.ru

Воробьева Виктория Владимировна – доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: v.v.vorobeva@mail.ru

Шиков Александр Николаевич – доктор фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник, заместитель генерального директора ЗАО «Санкт-Петербургский Институт Фармации». E-mail: alexs79@mail.ru

УДК 616.381-008.718/34-007.272

УРОВЕНЬ ВНУТРИБРЮШНОГО ДАВЛЕНИЯ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

© Койшибаев Ж.М.¹, Тургунов Е.М.¹, Азизов И.С.², Жумакаев А.М.¹, Халмуминов Д.Д.¹

¹Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан, 100008, Караганда, ул. Гоголя, 40

²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Изучить динамику внутрибрюшного давления при острой кишечной непроходимости в эксперименте.

Методика. В эксперименте было использовано 108 белых беспородных крыс для измерения внутрибрюшного давления на 1, 3, 5 и 7 сут. при моделировании острой кишечной непроходимости.

Результаты. По результатам исследования уже на 1 сут. кишечной непроходимости возникает статистически значимое повышение внутрибрюшного давления в сравнении с исходными показателями. В течении всего периода кишечной непроходимости отмечается постепенное нарастание внутрибрюшного давления и на 7 сут. отмечается наибольшее его повышение в 2,61 раз от исходных показателей. При сравнении группы с моделью кишечной непроходимостью и sham-группы, видна заметная разница уже на 1 сут., внутрибрюшное давление в 4,5 раза больше, чем в группе с лапаротомией, но без модели ОКН ($p=0,002$).

Заключение. Наиболее выраженное повышение ВБД наблюдается в 3-и и 5-е сут. развития заболевания, что статистически значимо по сравнению с исходными показателями ($p<0,001$) и показателями в группе сравнения ($p=0,002$). Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о важной роли внутрибрюшного давления в развитии патофизиологических механизмов при острой кишечной непроходимости и необходимости мониторинга этого показателя в динамике развития заболевания.

Ключевые слова: острая кишечная непроходимость, внутрибрюшное давление, эксперимент

INTRA-ABDOMINAL PRESSURE LEVEL IN THE DYNAMICS OF THE DEVELOPMENT OF ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION

Koishibayev Zh.M.¹, Turgunov Ye.M.¹, Azizov I.S.², Zhumakayev A.M.¹, Khalmuminov D.D.¹

¹Karaganda State Medical University, 40, Gogol St., 100008, Karaganda, Kazakhstan

²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To study the dynamics of intra-abdominal pressure in acute intestinal obstruction in the experiment.

Methods. One hundred and eight white non-breed rats were used in the experiment for measuring the intra-abdominal pressure on 1, 3, 5 and 7 days in modeling of acute intestinal obstruction.

Results. According to the results of the study, a statistically significant increase in intra-abdominal pressure appears on the first day of intestinal obstruction in comparison with the initial indices. During the entire period of the intestinal obstruction, there was a gradual increase in intra-abdominal pressure and on the 7th day, there was the maximum increase of 2.61 times from the initial indices. When comparing the group with the intestinal obstruction model and the sham group, a noticeable difference was already observed on the 1st day, intra-abdominal pressure was 4.5 times greater than in the group with laparotomy, but without the model of AIO ($p=0.002$).

Conclusion. The most pronounced increase in intra-abdominal pressure is observed on the 3rd and 5th days of the disease, which is statistically significant in comparison with the baseline ($p<0.001$) and in the comparison group ($p=0.002$). The obtained experimental data suggest an important role of intra-abdominal pressure in the development of pathophysiological mechanisms in acute intestinal obstruction and the necessity to monitor this index in the dynamics of the development of the disease.

Keywords: acute intestinal obstruction, intra-abdominal pressure, experiment

Введение

В настоящее время при существовании новых современных диагностических методов и наличии значительных достижений в области хирургии острая кишечная непроходимость (ОКН) является одним из тяжелых заболеваний, когда риск септических осложнений очень высок. Одной из причин развития септических осложнений является синдромом интраабдоминальной гипертензии, главной составляющей которого является внутрибрюшная гипертензия. Уровень летальности при развитии этого синдрома, несмотря на проводимое интенсивное лечение, достигает 42-68% [7]. Повышение давления в брюшной полости снижает кровоток по верхней брыжеечной артерии и, как следствие, нарушается кровоснабжение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с возможным развитием некроза всех слоев кишечной стенки. Потеря барьерной функции со стороны ишемизированной слизистой кишки приводит к транслокации бактерий в системный кровоток и органы брюшной полости, инициируя развитие и прогрессирование абдоминального сепсиса [8]. Тесная патогенетическая связь интраабдоминальной гипертензии с функциональными нарушениями различных систем организма обуславливает необходимость мониторинга внутрибрюшного давления (ВБД) в динамике развития острой кишечной непроходимости.

Цель исследования – изучить динамику внутрибрюшного давления при острой кишечной непроходимости в эксперименте.

Методика

Исследование проведено на 108 белых беспородных крысах, которых разделили на 2 группы: 1-я группа – 88 крыс с моделью острой обтурационной тонкокишечной непроходимости, 2-я – группа сравнения (sham-операция) – 20 крыс. В обеих группах животные поровну поделены на 4 подгруппы в зависимости от сроков наблюдения (1, 3, 5 и 7 сут.).

Животных содержали в стандартных условиях вивария и с соблюдением Международных правил биоэтики, предложенных международными организациями и ассоциациями, включая Хельсинскую декларацию Всемирной медицинской ассоциации (2013). Дизайн исследования одобрен решением Комитета по биоэтике КГМУ (протокол №98 от 02.09.2016, присвоенный номер № 240). Выведение животных из эксперимента осуществляли путем обескровливания в состоянии наркоза, в соответствии с рекомендациями “AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition” [9]. В группе сравнения все животные выжили к моменту выведения из эксперимента. В группе с моделью ОКН на 1 и 3 сут. выжили все животные (по 22 в подгруппе), к 5 суткам выжило 20 из 22 животных (90,9%), к 7 суткам – 10 из 22 (45,5%).

Модель кишечной непроходимости была выполнена с использованием собственной методики при помощи стерильного клипатора и пластиковых клипс Hem-o-lok Weck [6]. Животное вводилось в наркоз путем внутривенного введения кетамина в дозе, рассчитанной исходя из массы тела, стандартно в разведении 50 мг/мл в количестве 0,25 мл. Вскрытие брюшной полости проводилось в правой боковой области живота разрезом длиной 1,5 см, затем при помощи клипатора и пинцета производили наложение клипсы на кишечник на 1-1,5 см проксимальнее илеоцекального угла. Затем восстанавливали целостность брюшной стенки. В группе сравнения выполняли sham операцию: аналогично проводили вскрытие брюшной полости, захватывали и выводили в рану илеоцекальный угол, но без наложения клипс.

Измерение ВБД проводили до операции и перед выведением животного из эксперимента в соответствующие сроки наблюдения. Использовали устройство оригинальной конструкции для прямого измерения ВБД [5]. К штуцеру измерительного устройства присоединяли силиконовую трубку, которая соединена с иглой от медицинского шприца объемом 5 мл. Само измерительное устройство подключали по USB-порту к персональному компьютеру с установленной программой. Для измерения ВБД животному, находящемуся в наркозе приподнимали переднюю брюшную стенку и производили пункцию брюшной полости, при этом на экране компьютера регистрировали значения интраабдоминального давления в мм рт.ст.

Статистический анализ проведен с помощью программы IBM «SPSS Statistics 20.0» с вычислением для каждого показателя среднего значения (M), стандартного отклонения (SD) и доверительного интервала (CI). Значимость различий в группах между исходными значениями ВБД и значениями после операции определяли с помощью критерия Вилкоксона для связанных групп, между группой ОКН и группой sham – критерия Манна-Уитни для независимых групп, а между подгруппами по различным срокам наблюдения – с помощью критерия Краскела-Уоллеса для независимых групп.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ данных показал (табл. 1), что в группе сравнения (sham-операция) статистически значимой разницы ВБД не наблюдается ни по сравнению с исходными значениями ($p > 0,1$), ни в динамике наблюдения в течение 7 сут. ($p = 0,102$).

Таблица 1. Средние значения показателей внутрибрюшного давления в группе сравнения (sham-операция)

Сут.	N	До sham операции				После sham операции				До-после*			По суткам**		
		M	SD	95% CI	CI	M	SD	95% CI	CI	k	z	P	k	χ^2	P
1	5	1,63	0,43	0,55	2,70	0,88	0,57	-0,55	2,30	1	-1,63	0,102	3	6,20	0,102
3	5	1,75	0,78	-0,19	3,69	2,75	1,85	-1,85	7,35	1	-1,63	0,102			
5	5	1,54	1,03	-0,10	3,17	2,54	0,71	1,41	3,67	1	-1,10	0,273			
7	5	1,70	0,48	0,50	2,90	2,57	1,44	-1,00	6,14	1	-1,60	0,109			

Примечание: * – критерий Вилкоксона для 2 связанных групп; ** – критерий Краскела-Уоллеса для k-независимых групп

В группе с моделью ОКН наблюдается статистически значимое повышение ВБД по сравнению с исходными значениями на 1-7 сут. ($p < 0,001$). Наиболее выраженная разница с исходным значением отмечена на 7 сут. – в 2,61 раза (табл. 2). При сравнении группы ОКН с sham-группой, видна заметная разница уже на 1 сут., ВБД в 4,5 раза больше чем в группе животных с лапаротомией, но без модели ОКН ($p = 0,002$). В дальнейшем уровень ВБД на протяжении 3-7 суток также остается выше, чем в группе сравнения (рис.).

Таблица 2. Средние значения показателей внутрибрюшного давления в группе с острой кишечной непроходимостью

Сут.	N	До создания модели				Модель ОКН				До-после*			По суткам**		
		M	SD	95% CI	CI	M	SD	95% CI	CI	k	z	p	k	χ^2	p
1	22	1,82	0,59	1,56	2,09	3,96	1,25	3,41	4,52	1	-4,02	0,0001	3	7,65	0,05
3	22	1,90	0,95	1,48	2,33	4,31	2,10	3,37	5,24	1	-4,12	0,0001			
5	20	2,14	0,98	1,68	2,60	3,87	1,32	3,25	4,48	1	-4,11	0,0001			
7	10	2,12	0,55	1,73	2,51	5,53	1,64	4,36	6,71	1	-3,62	0,0001			

Примечание: * – критерий Вилкоксона для 2 связанных групп; ** – критерий Краскела-Уоллеса для k-независимых групп

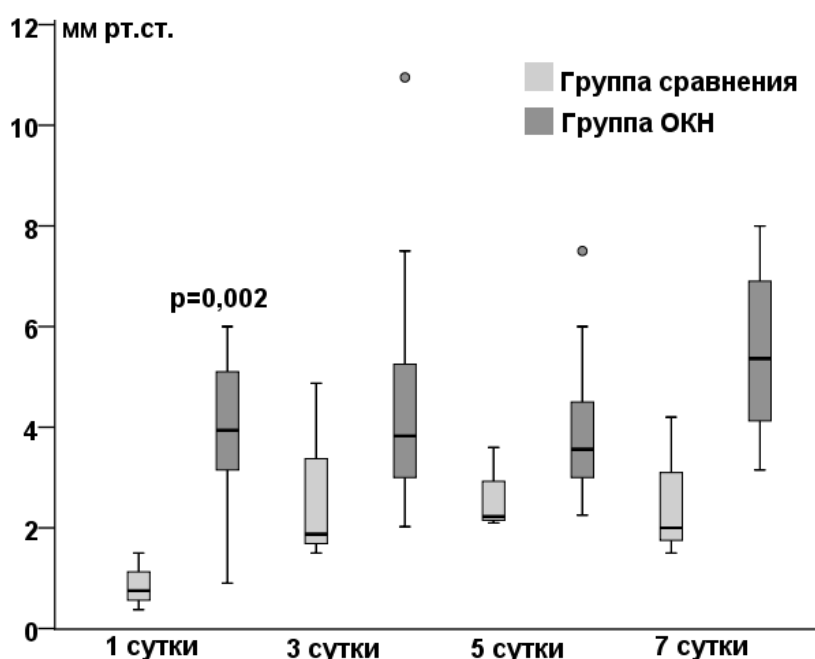


Рис. Сравнительная динамика уровня внутрибрюшного давления в группах с острой кишечной непроходимостью и sham операции

В динамике развития ОКН также отмечается значимое изменение ВБД по суткам ($p=0,05$). Так если на 3 сут. ВБД увеличился в 1,1 раза по сравнению с 1 сут., то на 7 сут. этот показатель вырос в 1,43 раза по сравнению с предыдущими сут., при этом на 5 сут. отмечается некоторое снижение ВБД, что свидетельствует о включении компенсаторных механизмов, в том числе, увеличения COMPLAINT передней брюшной стенки. На 7 сут. вследствие чрезмерного дальнейшего повышения ВБД происходит срыв компенсаторных механизмов, что в итоге приводит к развитию гипоксии органов за счет нарушения тканевой перфузии и дыхательной недостаточности на фоне высокого стояния диафрагмы и уменьшения венозного возврата к правым отделам сердца [1, 8].

Таким образом, при моделировании острой кишечной непроходимости уже в первые сут. отмечается достоверное повышение ВБД в сравнении с исходными показателями. Поскольку патологическое влияние интраабдоминального давления на все системы организма зависит от его сроков и выраженности, то постоянный контроль ВБД при ОКН поможет предотвратить послеоперационные осложнения. Так, по мнению некоторых авторов, повышение ВБД является предиктором развития снижения кровотока в нижних конечностях и развития осложнений тромбоземболического характера [4], развития абдоминального компартмент-синдрома, гнойно-воспалительных осложнений [2, 3], при различных видах ОКН.

Заключение

Мониторинг интраабдоминального давления у животных с моделью острой кишечной непроходимости показал, что наиболее выраженное повышение ВБД наблюдается в 3-и и 5-е сут. развития заболевания, что статистически значимо по сравнению с исходными показателями ($p<0,001$) и группой сравнения (sham-операция) ($p=0,002$). Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о необходимости контроля ВБД при острой кишечной непроходимости. Данный метод может оказаться полезным в плане ранней диагностики ОКН и своевременного выбора тактики лечения, особенно, в случаях с атипичной клинической картиной.

Литература (references)

1. Гаин Ю.М., Богдан В.Г., Попков О.В. Абдоминальный компартмент-синдром // Новости хирургии. – 2009. – Т.17, №3. – С. 168-182. [Gain Ju.M., Bogdan V.G., Popkov O.V. *Novosti hirurgii*. Surgery news. – 2009. – V.17, N3. – P. 168-182. (in Russian)]
2. Гинзбург Л.Б. Профилактика и лечение повышенного внутрибрюшного давления у больных с перитонитом и острой кишечной непроходимостью: автореф. дис. ... канд. мед. Наук. – Самара, 2009. – 23 с. [Ginzburg L.B. *Profilaktika i lechenie povyshennogo vnutribryushnogo davlenija u bol'nyh s peritonitom i ostroj kishečnoj neprohodimost'ju* (kand. dis.). Prevention and treatment of increased intra-abdominal pressure in patients with peritonitis and acute intestinal obstruction (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Samara, 2010. – 23 p. (in Russian)]
3. Измайлов С.Г., Лукоянычев Е.Е., Орлинская Н.Ю. Алгоритм коррекции высокого внутрибрюшного давления при острой кишечной непроходимости // Медицинский альманах. – 2012. – №2(21). – С. 171-174. [Izmajlov S.G., Lukojanychev E.E., Orlynskaia N.Ju. *Medicinskij al'manah*. Medical Almanac. – 2012. – N2 (21). – P. 171-174. (in Russian)]
4. Ниязов Б.С., Турдуев Д.А. Методы диагностики синдрома повышенного внутрибрюшного давления у больных с острой кишечной непроходимостью // Вестник КРСУ. – 2016. – Т.16, №11. – С.130-133. [Nijazov B.S., Turduev D.A. *Vestnik KRSU*. Bulletin of the KRSU. – 2016. – V.16, N11. – P. 130-133. (in Russian)]
5. Тургунов Е.М., Матюшко Д.Н., Колесников В.А. и др. Аппарат для измерения интраабдоминального давления // Свидетельство о государственной регистрации прав на объект интеллектуальной собственности ИС 003855. Опубликовано 25.02.2016. Бюллетень №0359. [Turgunov E.M., Matjushko D.N., Kolesnikov V.A. i dr. *Apparat dlja izmerenija intraabdominal'nogo davlenija*. Device for measuring intra-abdominal pressure //Certificate of state registration of rights to the object of intellectual property of IP 003855. Publication 25.02.2016. Bulletin N0359. (in Russian)]
6. Тургунов Е.М., Телеуов М.К., Койшибаев Ж.М. и др. Моделирование острой кишечной непроходимости в эксперименте // Свидетельство о государственной регистрации прав на объект интеллектуальной собственности ИС 007385. Опубликовано 15.02.2017. Бюллетень №278. [Turgunov E.M., Teleuov M.K., Kojshibaev Zh.M. i dr. *Modelirovanie ostroj kishečnoj neprohodimosti v jeksperimente*. Modeling of acute bowel obstruction in the experiment // Certificate of state registration of rights to the object of intellectual property of IP 007385. Publication 15.02.2017. Bulletin N278. (in Russian)]
7. Харитоновна Е.А. Внутрибрюшное давление и его значимость при острой кишечной непроходимости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2010. – 20 с. [Haritonova E.A. *Vnutribryushnoe davlenie i ego znachimost' pri ostroj kishečnoj neprohodimosti*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2010. – 20 с. (in Russian)]

- znachimost' pri ostroj kischechnoj neprohodimosti (kand. dis.). Intra-abdominal pressure and its significance in acute intestinal obstruction (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Sankt-Peterburg, 2010. – 20 p. (in Russian)]*
8. Шеянов С.Д., Харитонов Е.А. Острая кишечная непроходимость и внутрибрюшная гипертензия (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – Сер.11. – №4. – С. 150-160. [Shejanov S.D., Haritonova E.A. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*, Bulletin of St. Petersburg University. – 2009. – N4. – P. 150-160. (in Russian)]
 9. AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Ed. <https://www.avma.org/KB/Policies/Documents/euthanasia-highres.pdf>.

Сведения об авторах

Койшибаев Жандос Муратович – магистр медицинских наук, докторант кафедры хирургических болезней №2 Карагандинского государственного медицинского университета. E-mail: zhandoskz_88@mail.ru

Тургунов Ермек Мейрамович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №2 Карагандинского государственного медицинского университета. E-mail: turgunov@kgmu.kz

Азизов Илья Сулейманович – доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник НИИ Антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета. E-mail: ilya.azizov@antibiotic.ru

Жумакаев Асылбек Муратбекович – магистрант кафедры хирургических болезней №2 Карагандинского государственного медицинского университета. E-mail: assylbek_001@mail.ru

Халмуминов Диас Дарибаевич – интерн-хирург Карагандинского государственного медицинского университета E-mail: dias.khalmuminov@inbox.ru

УДК 616-001.8:615.355

ЗАЩИТНЫЙ ЭФФЕКТ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ И АМИНОТИОЛОВЫХ АНТИГИПОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОПЫТАХ НА КРЫСАХ, ПЕРЕЖИВАЮЩИХ ОСТРУЮ ГИПОКСИЧЕСКУЮ ГИПОКСИЮ
© Евсеев А.В., Сурменев Д.В., Евсеева М.А., Сосин Д.В., Кулагин К.Н., Шалаева О.Е.,
Путенкова Л.Ю.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Подтверждение на модели острой гипоксии с гиперкапнией в опытах на крысах антигипоксического действия металлокомплексного (Zn^{2+}) соединения $\pi Q2721$, оказавшегося наиболее эффективным из 11-ти селенсодержащих веществ, ранее изученных в экспериментах на мышах. В качестве веществ сравнения были использованы антигипоксанты аминотиолового происхождения – амтизол и суназол, а также металлокомплексное соединение $\pi Q1983$ с доказанным антигипоксическим действием.

Методика. Опыты выполнены на 182 крысах-самцах линии Wistar массой 150-170 г. Изучение антигипоксической активности веществ осуществляли на модели ОГ+Гк. Состояние острой гипоксии у крыс формировали, помещая их в стеклянные герметичные ёмкости со свободным объёмом 1,0 л. Антигипоксический эффект оценивали по продолжительности жизни животных в описанных условиях.

Вещества $\pi Q2721$, $\pi Q1983$, амтизол и суназол вводили однократно внутривентриально в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Предварительно каждое вещество растворяли в 0,9% NaCl (1,0 мл). Тестирование эффективности веществ на модели ОГ+Гк проводили спустя 1 ч. после введения веществ и спустя 24 ч. Животным групп контроля инъецировали 1,0 мл 0,9% NaCl.

У животных, подвергавшихся испытанию ОГ+Гк через 1 ч. после введения, проводили замеры ректальной температуры перед началом опыта, а также через 1 ч. после введения, т.е. перед ОГ+Гк. У животных выбранных для 24-часового наблюдения, измеряли ректальную температуру перед началом опыта, а затем через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 ч. наблюдения, после чего подвергали воздействию ОГ+Гк.

Результаты. В опытах на крысах был подтвержден антигипоксический эффект селенсодержащего соединения на основе Zn^{2+} $\pi Q2721$. В ряду веществ сравнения соединение $\pi Q2721$ проявило себя не только как равноэффективное. Установлено, что через 1 ч. после введения в дозе 50 мг/кг $\pi Q2721$ превосходит все изученные соединения, включая и содержащий сукцинат антигипоксант суназол. Важным преимуществом нового перспективного антигипоксического средства явилось сохранение его действия на протяжении 24 ч.

Заключение. Экспериментально на крысах был подтвержден антигипоксический эффект $\pi Q2721$. В ряду веществ сравнения соединение $\pi Q2721$ проявило себя не только как равноэффективное. Установлено, что через 1 ч. после введения в дозе 50 мг/кг $\pi Q2721$ превосходит все изученные соединения, включая суназол. Важным преимуществом нового антигипоксического средства явилось сохранение его действия на протяжении 24 ч.

Ключевые слова: острая гипоксия, металлокомплексные соединения, антигипоксанты, крысы

PROTECTIVE EFFECT OF METAL-COMPLEX AND AMINOTHIOL ANTIHYPOXIC SUBSTANCES
IN EXPERIMENTS ON RATS IN ACUTE HYPOXIC HYPOXIA

Evseev A.V., Surmenev D.V., Evseeva M.A., Sosin D.V., Kulagin K.N., Shalaeva O.Ye.,
Putenkova L.Yu.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. The aim of the study was to confirm the antihypoxic action of the metal-complex (Zn^{2+}) compound $\pi Q2721$ in experiments on rats on the model of acute hypoxia with hypercapnia (AH+Hc). The compound turned out to be the most effective of 11 selenium-containing substances previously studied in experiments on mice. Two antihypoxants of the aminothiols origin – Amtizole and Sunazole and metal-

complex compound π Q1983 with the confirmed antihypoxic effect were used as substances for comparison.

Methods. The experiments were performed on 182 male rats of Wistar line weighing 150-170 g. The study of antihypoxic activity of the substances was carried out on the AH+Hc model. The condition of acute hypoxia in rats was developed by placing them in glass airtight containers with a free volume of 1.0 l. The antihypoxic effect was evaluated by the life expectancy of the animals in the described conditions.

Substances π Q2721, π Q1983, Amtizole and Sunazole were administered once intraperitoneally at the doses of 25, 50 and 100 mg/kg. Previously each substance was dissolved in 0.9% NaCl (1.0 ml). Testing the effectiveness of the substances on AH+Hc model was carried out 1 hour following the administration of the substances and in 24 h. The animals of the control groups were injected with 1.0 ml of 0.9% NaCl.

In the animals exposed to test AH+Hc 1 hour following the administration the measurements of the rectal temperature were performed before the experiment and 1 hour following the administration, i.e. before AH+Hc. In the animals selected for 24-hour observation, rectal temperature was measured before the experiment, and then in 1, 3, 6, 12, 18 and 24 hours of observation, after which they were exposed to AH+Hc.

Results. The antihypoxic effect of the selenium-containing substance π Q2721 based on Zn^{2+} was confirmed in experiments on rats. In the number of substances for comparison π Q2721 confirmed its effectiveness. It was found that 1 hour following the administration at a dose of 50 mg/kg π Q2721 is more effective than all the studied compounds, including Sunazole. An important advantage of the new promising antihypoxic agent is the prolongation of its action for 24 hours after injection.

Conclusion. In the experiment on rats, the antihypoxic effect of π Q2721 was fully confirmed. In the number of substances for comparison π Q2721 confirmed its effectiveness. It was found that 1-hour following the administration at a dose of 50 mg/kg π Q2721 is more effective than all the studied compounds, including Sunazole. An important advantage of the new promising antihypoxic agent is the prolongation of its action for 24 hours after injection.

Keywords: acute hypoxia, metal-complex compounds antihypoxants, rats

Введение

Проблема фармакологической защиты организма от осложнений, вызываемых внезапным недостатком кислорода, несмотря на значительные достижения в этой области, остаётся актуальной и в настоящее время. Наиболее часто испытывают на себе воздействие острой гипоксии люди, имеющие отношение к экстремальным видам деятельности [1, 22]. Острая гипоксическая гипоксия может возникать при эксплуатации летательных аппаратов, подводных лодок, в случае отказа систем, обеспечивающих подачу или регенерацию воздуха обитаемых замкнутых пространств.

Во многих исследованиях отмечается, что адаптация к остро нарастающей гипоксии может осуществляться путём изменения уровня активности различных функциональных систем организма, и направлена, в первую очередь, на усиление доставки кислорода клеткам головного мозга [16].

Следует отметить, что в этих условиях общая направленность процессов адаптации не исключает возможности возникновения параллельных негативных реакций. В связи с этим, в качестве интегрального критерия адаптации организма к недостатку кислорода обычно используют показатель продолжительности жизни организма в гипоксической среде [13].

Многие авторы допускают, что эффективным способом увеличения выживаемости человека в условиях острой гипоксической гипоксии является ограничение физической активности, что лимитирует расход доступного для дыхания кислорода и субстратов биологического окисления [18, 19, 23]. При этом снижение метаболизма также может быть достигнуто за счёт применения фармакологических веществ из класса антигипоксантов. В этом качестве хорошо себя проявили производные аминотиолов – амтизол и его сукцинатсодержащая модификация суназол [8]. К сожалению, готовых лекарственных форм данных соединений до сих пор нет в наличии, что требует продолжения изысканий.

В последнее 10-летие стало известно о высокой антигипоксической активности металлокомплексных соединений, включающих в себя в качестве лигандов различные эндогенные биологически активные вещества (витамины, антиоксиданты, аминокислоты и др.) [4, 17].

Впервые синтез такого рода соединений был осуществлён в России Э.А. Парфёновым в конце XX в., а сами вещества, обозначенные лабораторным шифром «πQ», были изначально заявлены автором как физиологически совместимые антиоксиданты (ФСаО). [21] В процессе изучения ФСаО различных групп помимо антигипоксического эффекта были обнаружены и другие виды их биологической активности. Однако антигипоксический эффект металлокомплексов был особенно заметен и нередко превосходил в этом отношении уже известные антигипоксиканты. Основным недостатком ФСаО при их применении в качестве антигипоксических средств оставалась высокая токсичность [3].

Тем не менее, в ходе поиска малотоксичных металлокомплексных соединений, было установлено, что наиболее удачное сочетание активность-токсичность дают соединения, содержащие в качестве металла-комплексообразователя Zn^{2+} , а в составе лиганда (лигандов) – селен. Например, в опытах на мышах соединение πQ2721 в дозе 50 мг/кг увеличивало продолжительность жизни животных в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) почти в 3 раза, что на 20% превышало эффект эталона – амтизола, использованного в той же дозе [6].

Важно отметить, что нередко, полученные в опытах на мышах результаты скрининга, не воспроизводятся или же воспроизводятся в незначительной степени на более крупных животных, например, на крысах. В связи с этим, целью исследования явилось подтверждение в опытах на крысах антигипоксического действия металлокомплексного (Zn^{2+}) соединения πQ2721, оказавшегося наиболее эффективным из 11-ти селенсодержащих веществ, ранее изученных в экспериментах на мышах. Также было необходимо сравнить его активность с активностью эталонных соединений – амтизола и суназола, а также с ранее антигипоксическим эффектом вещества πQ1983, изученного несколькими годами ранее.

Методика

Опыты выполнены на 182 крысах-самцах линии Wistar массой 150-170 г. Изучение антигипоксической активности веществ, как и ранее в опытах на мышах, осуществляли на модели ОГ+Гк [10]. Состояние острой гипоксии у крыс формировали, помещая их в стеклянные герметичные ёмкости со свободным объёмом 1,0 л. Антигипоксический эффект оценивали по продолжительности жизни животных в описанных условиях. Гибель крыс фиксировали после возникновения второго агонального вздоха.

В ходе опытов 4 вещества, а именно πQ2721, πQ1983 (табл. 1, рис. 1), амтизол и суназол (рис. 2) крысам вводили однократно внутрибрюшинно в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Предварительно каждое вещество растворяли в 0,9% NaCl (1,0 мл). Все группы крыс состояли из 7 особей. Тестирование эффективности веществ на модели ОГ+Гк проводили спустя 1 ч. после введения веществ (12 групп) и спустя 24 ч. (12 групп). Животным групп контроля, которых было в соответствии задачами исследования 2, инъецировали 1,0 мл 0,9% NaCl.

У животных, подвергавшихся испытанию ОГ+Гк через 1 ч. после введения веществ, проводили замеры ректальной температуры с помощью электротермометра ТПЭМ-1 непосредственно перед началом опыта, а также через 1 ч. после введения, т.е. перед ОГ+Гк.

У животных выбранных для 24-часового наблюдения, измеряли ректальную температуру перед началом опыта, а затем через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 ч. наблюдения. После чего их подвергали воздействию ОГ+Гк.

Таблица 1. Общая характеристика селенсодержащих комплексных соединений цинка πQ2721 и πQ1983

Шифр ХС	Лиганд L ¹	Лиганд L ²	Основание В	Катион
πQ2721	Диселенодипропионовая кислота	Уксусная кислота	нет	Na
πQ1983	3-Гидрокси-2-этил-6-метилпиридин	нет	Дибензилдиселенид	нет

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7. Сопоставление значимости различий результатов выполняли, используя непараметрический критерий Wilcoxon. Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Как было установлено, в той или иной мере в отношении крыс защитное действие продемонстрировали все включённые в исследование вещества. Продолжительность жизни животных обеих контрольных групп составила для экспозиции в 1 ч. и в 24 ч. $38,33 \pm 3,47$ и $35,96 \pm 4,08$ мин. соответственно, что не противоречит литературным данным [8, 14]. При этом практически во всех сериях опытов с помещением животных в условия ОГ+Гк через 1 ч. (табл. 2) наблюдали дозозависимое действие веществ. В максимальной дозе (100 мг/кг) наиболее ярко себя проявил сукцинатсодержащий аналог амтизола суназол. Антигипоксикант увеличивал продолжительность жизни крыс в условиях ОГ+Гк в 2,37 раза в сравнении с контролем ($p < 0,001$). Наиболее близким по эффективности к суназолу оказалось металлокомплексное соединение $\pi Q2721$ с результатом в 1,97 раза ($p < 0,005$). При этом в дозе 50 мг/кг их защитный эффект выравнивался, а в дозе 25 мг/кг $\pi Q2721$ всё ещё оказывал действие (+17,6%; $p < 0,05$), в то время как суназол терял активность. Следует отметить, что оба вещества через 1 ч. после введения максимально снижали ректальную температуру до $31,5^\circ\text{C}$, т.е. более чем на $5,5^\circ\text{C}$.

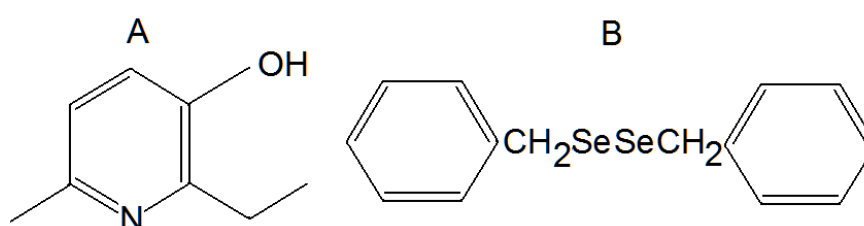
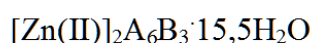


Рис. 1. Структурная формула вещества $\pi Q1983$ – гексаксис(3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато)[трис(дибензилселенидо)]дицинк(II)пентадекасемигидрат. А и В – лиганды в составе комплексной молекулы [12]

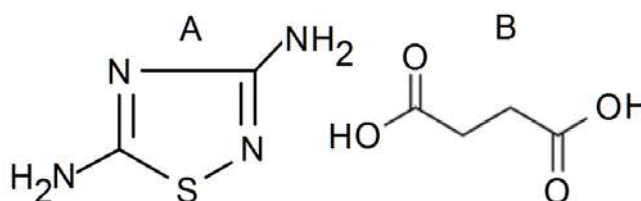


Рис. 2. Структурная формула амтизола (3,5-диамино-1,2,4-тиадиазол) (А); структурная формула янтарной кислоты (этан-1,2-дикарбоновая кислота) (В)

Относительно скромные результаты продемонстрировали вещество $\pi Q1983$ и антигипоксикант амтизол. В дозе 100 мг/кг оба тестируемых соединения увеличивали продолжительность жизни крыс в среднем в 1,7 раза, и снижали ректальную температуру на $3,2$ и $4,5^\circ\text{C}$ соответственно. Будучи же введёнными в дозах 50 и 25 мг/кг они теряли свой защитный эффект одновременно со способностью вызывать гипотермию.

Интересными оказались результаты опытов, в которых оценивали возможность сохранения эффекта у соединений в течение суток (табл. 3). Как видно из таблицы, в соответствии с динамикой ректальной температуры, измерявшейся 5-кратно на протяжении 24 ч., лишь вещество $\pi Q2721$ после введения в дозе 100 мг/кг обеспечило феномен гипотермии в финале эксперимента ($-2,2^\circ\text{C}$), что отражалось на способности крыс противостоять ОГ+Гк. Продолжительность жизни животных в этой группе составила $75,38 \pm 4,77$ мин., что на 23% превышает контрольный показатель $35,96 \pm 4,08$ мин. ($p < 0,05$). В меньших дозах эффект становился статистически недостоверным. Как уже было отмечено все прочие вещества через 24 ч. после введения в выбранном для изучения диапазоне доз оказались неэффективными как корректоры ОГ+Гк.

Обсуждение результатов исследования

Как известно, первичные изыскания новых фармакологически активных средств обычно проводится методом скрининга на мелких грызунах – мышах, монгольских песчанках и др. [15,

20]. Тем не менее, литературные сведения и собственные данные, полученные ранее, говорят о том, что искомый эффект нередко выявляется на сравнительно крупных лабораторных животных заметно слабее, например, на крысах, кроликах. Всё это вызывает у исследователя разочарование, особенно в случае преждевременного объявления о находке в открытой печати.

В связи с этим, главной задачей настоящего исследования явилось подтверждение в эксперименте на крысах, полученного ранее в опытах на мышах, переживавших воздействие острой гипоксии с гиперкапнией, антигипоксического эффекта вещества $\pi Q2721$, представляющего собой металлокомплексное селенсодержащее соединение с Zn^{2+} в качестве металлокомплексобразователя [6].

Таблица 2. Влияние соединения $\pi Q2721$ и веществ сравнения ($\pi Q1983$, амгизол, суназол) на динамику ректальной температуры и продолжительность жизни крыс, переживавших условия острой гипоксии с гиперкапнией через 1 ч. после внутрибрюшинного введения. В каждой группе по 7 животных

Группы	Доза, мг/кг	Ректальная температура до инъекции (M±m)	Ректальная температура через 1ч. после инъекции (M±m)	Разница температур	Продолжительность жизни, мин. (M±m)
Контроль (1 группа)	-	37,0±1,9	36,8±1,6	-0,2	38,33±3,47
$\pi Q2721$ (3 группы)	25	36,7±1,6	35,0±1,5	-1,7	50,86±3,42*
	50	36,6±1,7	32,7±1,6**	-3,9	62,01±4,12*
	100	36,9±1,3	31,3±2,0***	-5,6	75,38±4,77**
$\pi Q1983$ (3 группы)	25	37,1±1,6	36,5±1,5	-0,6	45,09±3,03
	50	37,0±1,4	34,9±1,8*	-2,1	53,00±3,52*
	100	36,4±1,2	33,2±1,6**	-3,2	64,18±4,29**
Амгизол (3 группы)	25	36,8±1,9	36,7±1,5	-0,1	36,65±2,98
	50	36,4±1,5	35,3±1,4	-1,1	41,27±3,43
	100	36,6±1,5	32,1±1,5***	-4,5	65,81±4,26**
Суназол (3 группы)	25	37,0±1,8	35,6±1,5	-1,4	43,11±3,75
	50	37,0±1,5	33,5±1,7**	-3,5	54,24±3,85*
	100	36,8±1,7	31,4±1,6***	-5,4	91,04±5,66***

Примечание: *** – $p < 0,001$; ** – $p < 0,005$; * – $p < 0,05$

Таблица 3. Влияние соединения $\pi Q2721$ и веществ сравнения ($\pi Q1983$, амгизол, суназол) на динамику ректальной температуры и продолжительность жизни крыс, переживавших условия острой гипоксии с гиперкапнией через 24 ч. после внутрибрюшинного введения. В каждой группе по 7 животных

Группы	Доза, мг/кг	Ректальная температура до инъекции (M±m)	Ректальная температура после инъекции на протяжении 24 ч.						Продолжительность жизни, мин. (M±m)
			1 ч. (M±m)	3 ч. (M)	6 ч. (M)	12 ч. (M)	18 ч. (M)	24 ч. (M±m)	
Контроль (1 группа)	-	36,8±1,9	36,5±1,3	36,6	36,6	36,5	36,4	36,5±1,6	35,96±4,08
$\pi Q2721$ (3 группы)	25	37,1±1,5	34,5±1,7	35,6	36,2	36,6	36,5	36,7±1,4	38,61±3,69
	50	36,6±1,5	33,0±1,5	33,4	34,2	35,0	35,9	36,5±1,5	48,43±4,42
	100	36,8±1,7	31,6±1,9	31,2	31,8	32,6	33,5	34,6±1,9	55,38±4,72*
$\pi Q1983$ (3 группы)	25	37,0±1,8	36,8±1,9	36,6	36,5	36,6	36,7	36,6±1,9	35,04±3,72
	50	37,2±1,5	34,2±1,4	34,6	35,8	36,2	36,9	36,8±1,4	38,56±3,24
	100	37,2±1,8	32,8±1,4	32,5	33,3	34,9	35,6	36,3±1,5	44,22±3,75
Амгизол (3 группы)	25	36,5±1,4	36,2±1,5	36,4	36,5	36,4	36,6	37,0±1,3	40,02±3,50
	50	36,8±1,6	34,7±1,8	34,9	35,7	36,2	36,4	36,7±1,6	39,18±3,27
	100	37,0±2,0	32,6±1,4	33,4	34,1	35,6	36,4	36,6±1,6	38,46±4,09
Суназол (3 группы)	25	36,7±1,7	35,1±1,6	35,7	36,2	36,3	36,3	36,4±1,8	37,33±3,28
	50	36,7±1,8	34,2±1,8	34,6	35,8	36,5	36,8	36,7±1,7	36,99±3,60
	100	36,9±1,4	32,0±1,9	32,9	33,7	34,68	35,4 0	36,1±1,4	40,60±4,00

Примечание: * – $p < 0,05$

Интерес к веществу $\pi Q2721$ объяснялся тем, что результаты многолетней работы по изучению антигипоксических свойств металлокомплексов привели авторов статьи к убеждениям, что

эффективность такого рода соединений во многом обуславливается наличием в структуре комплекса II-валентного цинка, а в качестве лиганда (лигандов) – биологически активных веществ, содержащих селен. В представленном на рассмотрение случае селен был интегрирован в молекулу в виде диселенпропионовой кислоты. Следует отметить, что селенсодержащие металлокомплексные соединения не только обладают более яркой фармакодинамикой в сравнении с их не содержащими металлы аналогами, но также зачастую обретают способность проникать через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, т.е. подвергаться всасыванию. Последнее нехарактерно для большинства известных металлокомплексных веществ и известных антигипоксантов (мексидол, амтизол, суназол) [11].

Исследование проводилось не только в плане изучения антигипоксических свойств вещества $\pi Q2721$, но также с целью сопоставить его активность с эффектом уже заявленного как антигипоксант вещества $\pi Q1983$, представляющего собой соединение Zn^{2+} и замещённого 3-гидроксипиридина с диорганодихалькогенидом. Формула: гексаксис(3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато)[трис (добензилдиселенидо)]дицинк(II) пентадекасемигидрат. Вещество ранее проходило испытания на мышах, крысах и кошках [12]. Также были выполнены опыты с введением в качестве протекторов острой гипоксии веществ, известных как эталоны для такого рода постановок амтизолом и суназолом. Все вещества вводили внутривенно в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. т.е. в дозах типичных для близких по идее экспериментов.

Важным фрагментом исследования следует считать вторую его часть, в которой была предпринята попытка оценить эффективность изученных веществ спустя 24 ч. с момента введения. Обычно исследователи контролируют развитие антигипоксического эффекта на протяжении 1-го часа наблюдения. Косвенным подтверждением сохранения активности должны были служить данные периодической ректальной термометрии.

Как видно из полученных результатов, вещество $\pi Q2721$ в опытах на крысах оказалось достаточно эффективным, чтобы отнести его к группе антигипоксантов. Вещество кратно повышало резистентность животных к воздействию ОГ+Гк, что в разной степени выраженности продемонстрировали и остальные соединения. К преимуществам нового металлокомплексного соединения следует отнести 2 неоспоримых факта: 1) более высокую активность в дозе 50 мг/кг в сравнении с прочими агентами; 2) сохранение эффекта спустя 24 ч. после введения в дозе 100 мг/кг, в отличие от веществ сравнения.

Сведения, полученные в ходе исследования, заставляют по-новому взглянуть на теорию механизмов защитного действия фармакологических веществ при формировании острой гипоксической гипоксии. Концепция «оптимизации» динамики окислительно-восстановительных процессов в электронно-транспортной цепи митохондрий в совокупности с лимитированием микросомального окисления в клетках организма не выдерживает критики, когда речь идет об увеличении продолжительности жизни животных более чем в 2 раза [7, 9]. Ранее делались заявления о способности металлокомплексных соединений на основе Zn^{2+} обратимо подавлять процессы окислительного фосфорилирования на митохондриальном матриксе с уменьшением продукции АТФ в ткани головного мозга [5, 7]. Снижение температуры тела животных на $5^{\circ}C$, а порой и более, следует рассматривать в пользу антиметаболической гипотезы формирования антигипоксического эффекта, который, вероятнее всего, обеспечивают изученные металлокомплексные соединения. Не исключено, что антиметаболический эффект лежит в основе протективного действия антигипоксантов производных аминотиола (амтизол, суназол). В литературе встречаются робкие указания на гипознергизирующее действие амтизола. Однако сломать стереотипы, на которых строилась концепция «позитивного» влияния антигипоксантов экстренного действия на энергетический обмен организма [14], по-видимому, будет непросто.

Заключение

Таким образом, в опытах на крысах был подтвержден антигипоксический эффект селенсодержащего соединения на основе Zn^{2+} $\pi Q2721$. В ряду веществ сравнения соединение $\pi Q2721$ проявило себя не только как равноэффективное. Установлено, что через 1 ч. после введения в дозе 50 мг/кг $\pi Q2721$ превосходит все изученные соединения, включая и содержащий сукцинат антигипоксант суназол. Важным преимуществом нового перспективного антигипоксического средства явилось сохранение его действия на протяжении 24 ч.

Полученные результаты и данные литературы позволяют предположить, что механизм действия вещества $\pi Q2721$ преимущественно обусловлен его способностью замедлять скорость течения метаболических процессов, обеспечивающих на клеточном уровне энергосинтетическую функцию, что позволяет организму в условиях быстро нарастающего дефицита кислорода

значительно сократить его потребление и, благодаря чему, успешно противостоять формирующейся гипоксической гипоксии.

Литература (references)

1. Васин М.В., Петрова Т.В., Бобровницкий И.П., Степанов В.К. Биохимический статус человека и его связь с устойчивостью организма к воздействию острой гипоксической гипоксии // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 1992. – Т.26. №5-6. – С. 43-48. [Vasin M.V., Petrova T.V., Bobrovnickij I.P., Stepanov V.K. *Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina*. Aerospace and Environmental Medicine. – 1992. – V.26. N5-6. – P. 43-48. (in Russian)]
2. Владимиров Ю.А., Парфенов Э.А., Епанчинцева О.М. и др. Антирадикальная активность комплексных соединений меди(II) на основе кумариновых лигандов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1992. – Т.113, №5. – С. 479-481. [Vladimirov Ju.A., Parfenov Je.A., Epanchinцева O.M. i dr. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1992. – V.113, N5. – P. 479-481. (in Russian)]
3. Евсеев А.В., Евсеева М.А., Парфенов Э.А. и др. Антигипоксическая эффективность бис(N-ацетил-L-цистеинато) цинк(II) сульфат октагидрата в динамике острой нормобарической гипоксии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т.70, №5. – С. 47-51. [Evseev A.V., Evseeva M.A., Parfenov Je.A. i dr. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. Experimental and Clinical Pharmacology. – 2007. – V.70, N5. – P. 47-51. (in Russian)]
4. Евсеев А.В., Ковалёва В.Л., Крылов И.А., Парфёнов Э.А. Комплексные соединения N-ацетил-L-цистеина с биометаллами как факторы самозащиты биологических систем // Бюллетень экспериментальной и биологической медицины. – 2006. – Т.142, №7. – С. 26-30. [Evseev A.V., Kovaljova V.L., Krylov I.A., Parfjonov Je.A. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2006. – V.142, N7. – P. 26-30. (in Russian)]
5. Евсеев А.В., Сосин Д.В. К вопросу о возможном механизме протективного действия новых производных аминотиолов при острой экзогенной гипоксии // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т.14, №1. – С. 185-187. [Evseev A.V., Sosin D.V. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. Bulletin of new medical technologies – 2007. – V.14, N1. – P. 185-187. (in Russian)]
6. Евсеев А.В., Сурменёв Д.В., Парфёнов Э.А. и др. Тестирование на модели острой гипоксии с гиперкапнией новых металлокомплексных селеносодержащих соединений // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15, №4. – С. 46-52. [Evseev A.V., Surmenjov D.V., Parfjonov Je.A. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2017. – V.15, N4. – P. 46-52. (in Russian)]
7. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб: ООО «Изд. Н-Л», 2004. – 368 с. [Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Molekuljarnaja farmakologija antigipoksantov*. Molecular pharmacology of antihypoxants – SPb: ООО «Изд. Н-Л», 2004. – 368 p. (in Russian)]
8. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Абрамова Е.С., Феоктистова Ж.А. Сигнальный механизм протективного эффекта комбинированного прекондиционирования амтизолом и умеренной гипоксией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.164, №9. – С. 298-301. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Abramova E.S., Feoktistova Zh.A. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2018. – V.164, N9. – С. 298-301. (in Russian)]
9. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 24, №9. – С. 244-254. [Luk'janova L.D. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1997. – V. 24, N9. – P. 244-254 (in Russian)]
10. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л. Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 19 с. [Metodicheskie rekomendacii po jeksperimental'nomu izucheniju preparatov, predlagaemyh dlja klinicheskogo izuchenija v kachestve antigipoksicheskikh sredstv. Methodical recommendations for a pilot study of drugs proposed for clinical studies as antihypoxic substances / Ed. L.D. Luk'janova. – M., 1990. – 19 p. (in Russian)]
11. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфёнов Э.А. и др. Изучение антигипоксической активности металлокомплексных селеносодержащих веществ после их парентерального и энтерального введения // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 28-34. [Sosin D.V., Evseev A.V., Parfjonov Je.A. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N3. – P. 28-34. (in Russian)]
12. Сосин Д.В., Парфенов Э.А., Евсеев А.В. и др. Антигипоксическое средство // Патент РФ на изобретение №2472503. Опубликовано 20.01.2013. Бюллетень №2. [Sosin D.V., Parfenov Je.A., Evseev A.V. i dr. Антигипоксическое средство // Патент РФ на изобретение №2472503. Опубликовано 20.01.2013. Бюллетень №2.]

- Antigipoksicheskoe sredstvo. Antihypoxic agent / Patent of Russia Federation N2472503, 20.01.2013. Bjulleten' N2. (in Russian)]*
13. Хачатурьян М.Л., Панченко Л.А. Влияние сезона года на устойчивость крыс к гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т.133, №3. – С. 300-303 [Hachatur'jan M.L., Panchenko L.A. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2002. – V.133, N3. – P. 300-303. (in Russian)]
 14. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / Под ред. А.Б. Белевитина // СПб: Информ-Новигатор, 2010. – 912 с. [Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Cygan V.N.. *Metabolicheskie korrektoory gipoksii*. Metabolic correctors of hypoxia / Ed. A.B. Belevitin. – SPb: Inform-Novigator, 2010. – 912 p. (in Russian)]
 15. Яснецов В.В., Иванов Ю.В., Карсанова С.К. и др. Исследование противогипоксического действия производных 3-гидроксипиридина у животных с некоторыми видами экспериментальной патологии // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2010. – Т.44, №3. – С. 57-60. [Jasnecov V.V., Ivanov Ju.V., Karsanova S.K. i dr. *Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina*. Aerospace and environmental medicine. – 2010. – V.44, N3. – P. 57-60. (in Russian)]
 16. Bok S., Kim Y.E., Woo Y. et al. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates microglial functions affecting neuronal survival in the acute phase of ischemic stroke in mice // *Oncotarget*. – 2017. – V.8, N67. – P. 111508-111521.
 17. de Souza IC., Faro L.V., Pinheiro C.B. et al. Investigation of cobalt(III)-triazole systems as prototypes for hypoxia-activated drug delivery // *Dalton Transactions*. – 2016. – V.45, N35. – P. 13671-13674.
 18. Lühker O., Pohlmann A., Hochreiter M., Berger M.M. // *European Journal of Applied Physiology*. – 2018. – V.118, N4. – P. 865-866.
 19. Moore C.M., Swain D.P., Ringleb S.I., Morrison S. The effects of acute hypoxia and exercise on marksmanship // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2014. – V.4, N4. – P. 795-801.
 20. O'Neill M.J., Clemens J.A. Rodent models of global cerebral ischemia // *Current protocols in neuroscience*. – 2001. – V.9, N5. – P. 1-25.
 21. Parfenov E.A. Zaikov G.E. Biotic Type Antioxidants: The Perspective Search Area of Novel Chemical Drugs // *Utrecht-Boston-Tokyo: PSV*, 2000. – P. 559.
 22. Whayne T.F. Jr. Cardiovascular medicine at high altitude // *Angiology*. – 2014. – V.65, N6. P. 459-472.
 23. Żebrowska A., Hall B., Kochańska-Dziurówicz A., Janikowska G. The effect of high intensity physical exercise and hypoxia on glycemia, angiogenic biomarkers and cardiorespiratory function in patients with type 1 diabetes // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. – 2018. – V.27, N2. – P. 207-216.

Информация об авторах

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Сурменёв Дмитрий Викторович – научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: surmenevd@rambler.ru

Евсеева Марина Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Сосин Денис Владимирович – доктор медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pediatsigma@mail.ru

Кулагин Константин Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой биологической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: deklech@smolgnu.ru

Шалаева Ольга Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: shalaevalga1@rambler.ru

Путенкова Лариса Юрьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: notmasigma@yandex.ru

УДК 579.61

РЕГУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ЭКЗОМЕТАБОЛИТОВ BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

© Марков А.А.¹, Тимохина Т.Х.¹, Перунова Н.Б.², Паромова Я.И.¹

¹Тюменский государственный медицинский университет, Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

²Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН, Россия, 460000, Оренбург, ул. Пионерская, 11

Цель. Поиск новых препаратов с высокими бактерицидными свойствами и, одновременно являющимися биологически безопасными для человека – актуальный вопрос современной медицины.

Методика. Проведено экспериментальное исследование влияния экзометаболитов *Bifidobacterium bifidum* (*B.bifidum*) полученных с учетом хронобиологических аспектов на пролиферативную активность различных концентраций наиболее распространенных антибиотикорезистентных госпитальных изолятов условно-патогенных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* 889 (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* 2041, *Pseudomonas aeruginosa* 9672, полученных из раневого отделяемого пациентов с парапротезной инфекцией и остеомиелитом, находящихся на лечении в травматолого-ортопедических отделениях. Подтверждение высокой пролиферативной активности изучаемых музейных штаммов и госпитальных изолятов условно-патогенных микроорганизмов получили культивированием на питательной среде и высевом на желточно-солевой агар (ЖСА). Для оценки регулирующего влияния экзометаболитов *Bifidobacterium bifidum* на микроорганизмы применяли бактериологический метод (по КОЕ/мл). С целью повышения точности проведения исследования и информативности, было изучено влияние экзометаболитов *Bifidobacterium bifidum* в отношении микроорганизмов Американской коллекции типовых культур (ATCC): *Staphylococcus aureus* 25923 ATCC, *Pseudomonas aeruginosa* 27853 ATCC.

Результаты. Полученные данные демонстрируют практически 100% бактерицидный эффект в отношении всех изучаемых концентраций, как музейных штаммов, обладающих высокой чувствительностью, так и антибиотикорезистентных условно-патогенных госпитальных изолятов. Полученные результаты исследований подтверждают высокое инактивирующее влияние экзометаболитов *Bifidobacterium bifidum* на пролиферативную активность наиболее распространенных в травматолого-ортопедической практике антибиотикорезистентных условно-патогенных госпитальных изолятов.

Заключение. Доказанная регулирующая активность экзометаболитов *Bifidobacterium bifidum* в отношении условно-патогенных микроорганизмов может служить основой для развития перспективного направления по профилактике и лечению гнойно-септических осложнений, как в травматолого-ортопедической, так и общехирургической практике.

Ключевые слова: пролиферативная активность, экзометаболиты *Bifidobacterium bifidum*, гнойно-септические осложнения, госпитальные изоляты, условно-патогенные микроорганизмы

REGULATORY EFFECT OF EXOMETABOLITES BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM ON THE PROLIFERATIVE ACTIVITY OF CONDITIONALLY PATHOGENIC MICROORGANISMS

Markov A.A.¹, Timokhina T.H.¹, Perunova N.B.², Paromova Ya.I.¹

¹Tyumen State Medical University, 54, Odesskaja St., 625023, Tyumen, Russia

²Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis of the Ural branch of the Russian Academy of Sciences, 11, Pionerskaja St., 460000, Orenburg, Russia

Abstract

Objective. The search for new drugs with high bactericidal properties and high biological safety for people is an important issue in modern medicine.

Methods. Experimental study of the influence of exometabolites *Bifidobacterium bifidum*, obtained taking into account the chronobiological aspects, on the proliferative activity of different concentrations of the most common antibiotic-resistant hospital isolates of the following conditionally pathogenic microorganisms: *Staphylococcus aureus* 889 (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* 2041, 9672 *Pseudomonas aeruginosa* obtained from wound discharge of patients with paraproteins infection and osteomyelitis undergoing treatment in trauma and orthopedic

department. Confirmation of the high proliferative activity of the studied laboratory strains and hospital isolates of conditionally pathogenic microorganisms was obtained by cultivation on a nutrient medium and seeding on the egg yolk high salt agar culture medium. For Bifidobacterium bifidum exometabolites regulating influence assessment, the bacteriological method (CFU/ml) was used. With the aim of improving the accuracy of the study and the informational value, the effect of Bifidobacterium bifidum exometabolites on the following microorganisms of the American collection of standard cultures (ATSS): Staphylococcus aureus ATSS 25923, Pseudomonas aeruginosa ATSS 27853 was studied as well.

Results. The results demonstrate almost 100% bactericidal effect on all the studied concentrations of the laboratory strains with high sensitivity and antibiotic-resistant opportunistic nosocomial isolates. The obtained results confirm the high inactivating effect of Bifidobacterium bifidum exometabolites on the proliferative activity of the most common in trauma and orthopaedic practice antibiotic-resistant opportunistic nosocomial isolates.

Conclusion. Proven regulatory activity of Bifidobacterium bifidum exometabolites in relation to conditionally pathogenic microorganisms can serve as the basis for the development of future directions for the prevention and treatment of purulent-septic complications in trauma, orthopedic and general surgical practice.

Keywords: proliferative activity, exometabolites Bifidobacterium bifidum, purulent-septic complications, hospital isolates, opportunistic pathogens

Введение

Анализ литературных и архивных данных по оценке результатов оперативного лечения пациентов показал высокую частоту развития гнойно-септических осложнений, достигающих почти 40% случаев, что говорит об актуальности данной проблемы [1, 12, 13].

В медицинской практике нашей страны, как и во всем мире, достигнуты большие успехи в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов при использовании эндопротезирования. Однако проведение данной операции, равно, как и любой другой, не исключает возможность получения неудовлетворительных результатов. В раннем и позднем послеоперационном периодах выявляется процент гнойно-септических осложнений, значения которого колеблются от 0,2 до 12% случаев.

Инфекционный процесс – сложный многокомпонентный процесс динамического взаимодействия инфекционных патогенных агентов с макроорганизмом, характеризующийся развитием комплекса типовых патологических реакций, системных функциональных сдвигов, расстройств гормонального статуса, специфических иммунологических механизмов защиты и факторов неспецифической резистентности. Развитие инфекционного процесса может быть как поверхностным, не затрагивающим костную ткань, так и глубоким, непосредственно в виде парапротезной инфекции, что в свою очередь подразумевает удлинение сроков пребывания пациента в стационаре, и проведение ревизионного эндопротезирования сустава, что несет большие финансовые затраты [3, 11, 14].

На сегодняшний день в медицинской практике часто встречаются бактерии с отсутствием чувствительности ко многим антибактериальным препаратам и всё чаще определяются полиантибиотикорезистентные, что в свою очередь ориентирует ученых на поиск и изучение различных веществ, обладающих антимикробными свойствами [8, 15]. В этом отношении особое место занимает поиск новых препаратов с высокими бактерицидными свойствами и, одновременно являющимися биологически безопасными для человека.

Большой интерес вызывают сведения представленные учеными, изучающими свойства экзометаболитов пробиотических препаратов, которые в своих работах публикуют результаты проведенных исследований, позволяющих судить о положительном влиянии экзометаболитов пробиотических препаратов на физиологические процессы протекающие в человеческом организме [2, 4, 5, 7, 9].

На протяжении ряда лет коллективом сотрудников кафедры микробиологии ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России и лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН изучаются особенности временной организации биологических свойств микроорганизмов и её изменений под влиянием экзометаболитов ассоциативной микробиоты и антимикробных препаратов, что позволяет расширить теоретические представления о биологии патогенных прокариот, их способности к адаптации в изменяющихся условиях среды [10].

Установлен спектральный состав ритмов в популяциях бактерий и грибов, отражающий стратегию распределения патогенных ресурсов микробной популяции во времени. Установлено, что

биологические свойства микроорганизмов упорядочены во времени, согласованы между собой и изменяются под влиянием биотических и абиотических факторов, отражают адаптационные возможности патогенов и служат методическим «ключом» к изучению механизмов их регуляции [6].

В литературных источниках отсутствует информация с результатами исследований, по изучению антимикробных свойств экзосометаболитов *Bifidobacterium bifidum* в отношении представителей госпитальной инфекции хирургических стационаров. Всё это явилось основой для изучения влияния экзосометаболитов *B. bifidum* на пролиферативную активность в отношении представителей условно-патогенной микрофлоры.

Цель – изучить в эксперименте *in vitro* влияние экзосометаболитов *Bifidobacterium bifidum* на пролиферативную активность условно-патогенных микроорганизмов.

Методика

Для проведения эксперимента использовали *Bifidobacterium bifidum* 791, выделенные из коммерческих сертифицированных препаратов «Бифидумбактерин» (ЗАО «Экополис», г. Ковров). Способ получения экзосометаболитов *Bifidobacterium bifidum* осуществлялся культивированием на бульоне Шедлера (HIMEDIA, Индия). Получение экзосометаболитов *B. bifidum* проводилось с учетом хронобиологических аспектов С учетом нарабатанного опыта в изучении хронобиологии микроорганизмов, а именно, лунного околомесячного и окологодного циклов. Процесс начинался с получения рабочей концентрации *Bifidobacterium Bifidum* 791 5×10^6 микробных клеток: для этого 1 флакон лиофилизата препарата «Бифидумбактерин» разводили в 10 мл бульона Шедлера. Далее бульон Шедлера разливали по 9 мл в 10 пробирок, в которые было внесено по 1 мл рабочей концентрации *B. bifidum*. После чего пробирки инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 48 ч. Для получения супернатанта бульонные культуры *Bifidobacterium Bifidum* 791 центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 мин. и отделяли от клеток, стерилизовали через мембранные фильтры (Millipore, 0,22 мкм).

Дизайн эксперимента заключался в изучении влияния экзосометаболитов *B. bifidum* на пролиферативную активность различных концентраций музейных штаммов и госпитальных изолятов условно-патогенных микроорганизмов ($1,5 \times 10^7$ до $1,5 \times 10^2$ КОЕ/мл), которые осуществляли десятикратными разведениями. За основу брали исходную концентрацию микроорганизмов MF – 0,5 ($1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл). В работе за контроль принимали разведения условно-патогенных микроорганизмов на питательном бульоне Шедлера с последующим высевом на желточно-солевой агар ЖСА и анализом пролиферативной активности.

После проведения титрации условно-патогенных микроорганизмов на экзосометаболитах *B. bifidum* пробирки инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 24 ч. Далее из каждого разведения делали высева по 0,1 мл на чашку Петри с желточно-солевым агаром (ЖСА), через 24 ч. проводили подсчет проросших колоний. Результаты оценивали бактериологическим методом по общему микробному числу (КОЕ/мл).

Изучено влияние экзосометаболитов *B. bifidum* на пролиферативную активность наиболее распространенных представителей госпитальных изолятов. Для оценки регулирующего влияния экзосометаболитов *Bifidobacterium bifidum* на микроорганизмы применяли бактериологический метод (по КОЕ/мл). С целью повышения точности проведения исследования и информативности, было изучено влияние экзосометаболитов *B. bifidum* в отношении микроорганизмов Американской коллекции типовых культур (ATCC) *Staphylococcus aureus* 25923 ATCC, *Pseudomonas aeruginosa* 27853 ATCC. Далее в работе изучено регулирующее влияние в отношении антибиотикорезистентных госпитальных изолятов: *Staphylococcus aureus* 889 (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* 2041, *Pseudomonas aeruginosa* 9672, полученных из раневого отделяемого пациентов с парапротезной инфекцией и остеомиелитом находящихся на лечении в травматолого-ортопедических отделений ГБУЗ ТО ОКБ №2 г. Тюмени. (табл.).

Результаты исследования и их обсуждение

Подтверждение высокой пролиферативной активности изучаемых музейных штаммов и госпитальных изолятов условно-патогенных микроорганизмов получили культивированием на питательной среде и высевом на ЖСА. Был определен сплошной рост контрольного посева микроорганизмов во всех разведениях (с $1,5 \times 10^2$ до $1,5 \times 10^7$ КОЕ/мл), подтверждающий высокую пролиферативную активность всех изучаемых условно-патогенных микроорганизмов (рис. 1).

При изучении влияния экзометаболитов *B.bifidum* на пролиферативную активность в отношении *Staphylococcus aureus* 25923 ATCC путем подсчета выросших колоний было отмечено отсутствие роста во всех концентрациях (от $1,5 \times 10^2$ до $1,5 \times 10^7$ КОЕ/мл.), в отношении *Pseudomonas aeruginosa* 27853 ATCC отсутствие роста в концентрациях (от $1,5 \times 10^2$ до $1,5 \times 10^6$ КОЕ/мл.) и зафиксированы единичные проросшие колонии в концентрации $1,5 \times 10^7$ КОЕ/мл.

Оценка результатов влияния экзометаболитов *B.bifidum* на пролиферативную активность в отношении метициллин-резистентного госпитального изолята *Staphylococcus aureus* 889 (MRSA) показала отсутствие роста во всех концентрациях, кроме максимальной ($1,5 \times 10^7$ КОЕ/мл.), в которой констатировали рост десятка микробных клеток. При оценке влияния экзометаболитов *B.bifidum* на пролиферативную активность антибиотикорезистентных госпитальных изолятов *Staphylococcus epidermidis* 2041 и *Pseudomonas aeruginosa* 9672 было отмечено полное отсутствие роста микроорганизмов во всех разведениях, что демонстрируют снимки, сделанные при проведении эксперимента *in vitro* (рис. 2).

Таблица. Чувствительность изучаемых условно-патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам

Антибактериальные препараты	№ штамма, изолята				
	Грамм +			Грамм -	
	<i>S. aureus</i> 25923 ATCC	<i>S. aureus</i> 889 (MRSA) Госпитальный изолят	<i>S. epidermidis</i> 2041 Госпитальный изолят	<i>P. aeruginosa</i> 27853 9672 ATCC Госпитальный изолят	
Гентамицин	S	R	R	S	-
Оксациллин	S	R	R	-	-
Линкомицин	S	R	R	-	-
Ванкомицин	S	S	S	-	-
Цефокситин-II	S	R	R	-	-
Амикацин	S	-	-	S	R
Норфлоксацин	S	-	-	S	-
Ципрофлоксацин	-	-	-	S	R
Пиперациллин	-	-	-	S	R
Пиперациллин + Тазобактам	-	-	-	-	R
Цефоперазон-III	-	-	-	S	R
Меропенем	-	-	-	S	R
Цефепим-IV	-	-	-	S	R

Примечание: «R» – резистентный, «S» – чувствительный, «-» – антибиотикочувствительность не проводилась. Забор биологического материала и подготовку госпитальных изолятов осуществляли в бактериологической лаборатории ГБУЗ ТО ОКБ №2 г. Тюмени

Результаты анализов демонстрируют практически 100% бактерицидный эффект в отношении всех изучаемых концентраций, как музейных штаммов, обладающих высокой чувствительностью, так и антибиотикорезистентных условно-патогенных госпитальных изолятов.

При описании антимикробных схем лечения инфекционных осложнений в травматолого-ортопедической практике подразумевается применение сильнодействующих антибиотиков III и IV поколения в больших дозировках, но на сегодняшний день, определяя чувствительность, нередко определяется резистентность и к ним, поэтому приходится возвращаться к использованию незаслуженно забытых антимикробных препаратов I и II поколения.

Для современных антибактериальных препаратов выставляются определенные требования, которые подразумевают, что они должны обладать высокими бактерицидными свойствами, как с широким спектром действия, так и в отношении конкретных условно-патогенных и патогенных бактерий. Однако, по достижении этого появляются не менее важные в клинической практике побочные эффекты, реакции и ряд осложнений, что снижает их безопасность и ограничивающие возможности их применения. Поэтому лучше предотвратить развитие инфекционных осложнений на раннем этапе, чем их лечить.



Рис. 1. Контроль титрации и пролиферативной активности госпитального изолята *P. aeruginosa* 9672 на питательной среде. Первый ряд – контроль выполненной титрации на бульоне Шедлера; Второй ряд – контроль пролиферативной активности на бульоне Шедлера через 24 часа, показывает сплошной рост во всех разведениях. Каждый ряд имеет разведения (слева направо) от $1,5 \times 10^7$ до $1,5 \times 10^2$ КОЕ/мл



Рис. 2. Влияние экзометаболитов *Bifidobacterium Bifidum* на пролиферативную активность госпитального изолята *P. aeruginosa* 9672. Первый ряд – контроль титрации *P. aeruginosa* 9672 на экзометаболитах *B. bifidum*; Второй ряд – инактивирующее влияние экзометаболитов *B. bifidum* на пролиферативную активность госпитального изолята *P. aeruginosa* 9672, результат оценен через 24 ч., отмечено полное отсутствие роста во всех разведениях. Каждый ряд имеет разведения (слева направо) от $1,5 \times 10^7$ до $1,5 \times 10^2$ КОЕ/мл

Также хотелось бы отметить, что производство многих антибактериальных препаратов является высоко затратным.

Если же говорить о применении экзометаболитов *B. bifidum*, обладающих доказанными антимикробными свойствами, можно сказать о том, что они не только не оказывают негативного влияния, а наоборот, положительно влияют на биологические процессы, протекающие в организме, что говорит об их безопасности для организма. Данные результатов исследований о положительном влиянии экзометаболитов пробиотических препаратов представлены в работах ведущих ученых – Т.Я. Вахитова с соавт. (2006) и О.В. Бухарина с соавт. (2007).

Очень важным фактом является тот факт, что бифидобактерии и лактобактерии являются основными представителями нормальной микрофлоры и контролерами в симбиозе микро- и макроорганизма.

Исходя из вышеописанного, можно рассматривать возможность использования экзометаболитов *Bifidobacterium bifidum*, обладающих антимикробными свойствами и в тоже время являющихся безопасными для организма, не только для лечения, но и для профилактики инфекционных осложнений, путем предотвращения первичной контаминации условно-патогенными микроорганизмами раневой поверхности или поверхности эндопротеза (имплантата), что в свою очередь предотвращает развитие биопленки.

Производство экзометаболитов *B.bifidum* можно рассматривать как малозатратное. Однако важным аспектом при производстве будет – применение временных биологических особенностей микроорганизмов. Научные исследования и разработки в области хронобиологии микроорганизмов ведутся сотрудниками нашей кафедры на протяжении ряда лет. Этот опыт позволяет осуществлять получение экзометаболитов с высокими антимикробными свойствами, доказанными в отношении наиболее распространенных условно-патогенных микроорганизмов для пациентов травматолого-ортопедических отделений. Результаты данного исследования позволят снизить риск развития инфекционных осложнений при условии предоперационного планирования пациентов группы риска и использовании экзометаболитов *B.bifidum* в периоперационном периоде.

Заключение

Полученные результаты исследований подтверждают высокое инактивирующее влияние экзометаболитов *B.bifidum* на пролиферативную активность наиболее распространённых в травматолого-ортопедической практике антибиотикорезистентных условно-патогенных госпитальных изолятов.

Доказанная регулирующая активность экзометаболитов *B.bifidum* в отношении условно-патогенных микроорганизмов может служить основой для развития перспективного направления по профилактике и лечению гнойно-септических осложнений, как в травматолого-ортопедической, так и общехирургической практике.

Литература (references)

1. Ахтямов И.Ф., Кузьмин И.И. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава: Руководство для врачей. – Казань: Центр оперативной печати, 2006. – 328 с. [Ahtjamov I.F., Kuz'min I.I. *Oshibki i oslozhnenija jendoprotezirovanija tazobedrennogo sustava: Rukovodstvo dlja vrachej*. Errors and complications of hip replacement: a guide for doctors. – Kazan': Centr operativnoj pečati, 2006. – 328 p. (in Russian)]
2. Ардатская М.Д. Пре- и пробиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника // Фарматека. 2011. – №12. – С. 62-68. [Ardatskaja M.D. *Farmateka*. Pharmateca. – 2011. – N12. – P. 62-68. (in Russian)]
3. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Разоренов В.Л. и др. Микробиологические аспекты антибактериальной терапии парапротезной инфекции, вызванной грамположительными возбудителями // Инфекции в хирургии. – 2011. – №9 (3). – С. 31-36. [Bozhkova S.A., Tihilov R.M., Razorenov V.L. i dr. *Infekcii v hirurgii*. Infections in surgery. – 2011. – N9 (3). – P. 31-36. (in Russian)]
4. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. Анализ профилактического и лечебного действия пробиотических препаратов с позиций новых научных технологий // Журнал микробиологии. – 2015. – №2. – С. 90-104. [Bondarenko V.M., Rybal'chenko O.V. *Zhurnal mikrobiologii*. Journal of Microbiology – 2015. – N2. – P. 90-104. (in Russian)]
5. Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Немцева Н.В., С.В. Черкасов Ассоциативный симбиоз. – Екатеринбург: УрО РАН, 2007. – 264 с. [Buharin O.V., Lobakova E.S., Nemceva N.V., S.V. Cherkasov. *Associativnyj simbioz*. Associative symbiosis. – Ekaterinburg: UrO RAN, 2015. – 264 p. (in Russian)]
6. Бухарин О.В., Тимохина Т.Х., Перунова Н.Б. Хронобиология микроорганизмов. – Екатеринбург: УрО РАН, 2015. – 223 с. [Buharin O.V., Timohina T.H., Perunova N.B. *Hronobiologija mikroorganizmov*. Chronobiology of microorganisms – Ekaterinburg: UrO RAN, 2007. – 223 p. (in Russian)]
7. Вахитов Т.Я., Петров Л.Н. Регуляторные функции экзометаболитов бактерий // Микробиология. – 2006. – №4 (75). – С. 483. [Vahitov T.Ja., Petrov L.N. *Mikrobiologija*. Microbiology. – 2006. – N4 (75). – P. 483. (in Russian)]
8. Зайцев А.А., Карпов О.И., Сидоренко С.В. Стафилококки и ванкомицин: тенденции противостояния // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – № 48(6). – С. 20-26. [Zajcev A.A., Karpov O.I., Sidorenko S.V. *Antibiotiki i himioterapija*. Antibiotics and chemotherapy – 2003. – N48(6). – P. 20-26. (in Russian)]
9. Кулакова Ю.В., Алешкин А.В., Афанасьев С.С., Жиленкова О.Г. Разработка поликомпонентного

- метаболического пробиотика // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – №5. – С. 80-86. [Kulakova Ju.V., Aleshkin A.V., Afanas'ev S.S., Zhilenkova O.G. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. Journal of Microbiology, epidemiology and immunobiology. – 2013. – N5. – P. 80-86. (in Russian)]
10. Леонов В.В., Леонова Л.В., Соколова Т.Н., Тимохина Т.Х., Марков А.А., Паромова Я.И. Характеристика межмикробных взаимодействий грамположительной и грамотрицательной ассоциативной микробиоты на примере ассоциации *Pseudomonas aeruginosa* с *Bifidobacterium bifidum* и *Staphylococcus aureus* // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – № 2. – С. 91-94. [Leonov V.V., Leonova L.V., Sokolova T.N., Timohina T.H., Markov A.A., Paromova Ja.I. *Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala*. Medical science and education of the Urals. – 2016. – N2. – P. 91-94. (in Russian)]
11. Лещишин Я.М. Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) в экстренном хирургическом стационаре: распространенность и структура. Многопрофильная больница: проблемы и решения // *Материалы XV юбилейной всероссийской научно-практической конференции (8-9 сентября, 2011)*. Materials of the XV anniversary all-Russian scientific-practical conference (September 8-9, 2011). Новокузнецк. – С. 167-169. [Leshhishin Ja.M. *Materialy XV jubilejnoj vsrossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii (8-9 sentjabrja, 2011)*. Materials of the XV anniversary all-Russian scientific-practical conference (September 8-9, 2011). Novokuzneck. – P. 167-169. (in Russian)]
12. Малков И.С., Шакиров М.И., Пизамутдинов Е.З. и др. Интраоперационная профилактика раневых гнойно-воспалительных осложнений // Казанский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 108-110. [Malkov I.S., Shakirov M.I., Pizamutdinov E.Z. i dr. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. Kazan medical journal. – 2006. – N2. – P. 108-110. (in Russian)]
13. Миронов А.Ю., Харсеева Г.Г., Клюкина Т.В. Основы клинической микробиологии. – Ростов-на-Дону: ГОУ ВПО РостГМУ, 2011. – 248 с. [Mironov A.Ju., Harseeva G.G., Kljukina T.V. *Osnovy klinicheskoy mikrobiologii*. Fundamentals of clinical Microbiology. – Rostov-na-Donu: GOU VPO RostGMU, 2011. – 248 p. (in Russian)]
14. Павлов В.В., Садовой М.А., Прохоренко В.М. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2015. – №1. – С. 116-123. [Pavlov V.V., Sadovoj M.A., Prohorenko V.M. *Travmatologija i ortopedija Rossii*. Traumatology and orthopedics of Russia. – 2015 – N1. – P. 116-123. (in Russian)]
15. Постникова Е.А., Ефимов Б.А., Володин Н.Н., Кафарская Л.И. Поиск перспективных штаммов бифидобактерий и лактобацилл для разработки новых биопрепаратов // Журнал микробиология. – 2004. №2. С. 64-69. [Postnikova E.A., Efimov B.A., Volodin N.N., Kafarskaja L.I. *Zhurnal mikrobiologii*. Journal of Microbiology – 2004. – N2. – P. 64-69. (in Russian)]

Информация об авторах

Марков Александр Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии с курсом детской травматологии ИНИП ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alexdotor@inbox.ru

Тимохина Татьяна Харитоновна – доктор биологических наук, заведующая кафедрой микробиологии ИНИП ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tanklaeva52@mail.ru.

Перунова Наталья Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биомониторинга и молекулярно-генетических исследований, ФГБУН «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук». E-mail: perunovanb@gmail.com.

Паромова Яна Игоревна – кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alexdotor@inbox.ru

УДК 612.617:611.068:[618.3-06:616.36-008-811.6]-092.9

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ СЕМЕННИКОВ КРЫС ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО ОТ САМОК, РАЗВИВАВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ ХОЛЕСТАЗА МАТЕРИ

© **Мацюк Я.Р., Вороник Ю.Н., Михальчук Е.Ч.**

Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230023, Гродно, ул. Большая Троицкая, 4

Резюме

Холестаз – нарушение синтеза, секреции и оттока желчи. Данная патология нередко возникает у беременных и отягощает течение беременности и родов. В результате ранее проведенных экспериментов было установлено весьма негативное влияние холестаза беременных на семенники потомства, развивавшегося в условиях данной патологии.

Цель. Изучение особенностей семенников беспородных белых крыс второго поколения, родившегося от самок первого поколения, развивавшихся непосредственно в условиях экспериментально моделируемого у матери на 17-е сут. беременности подпеченочного обтурационного холестаза.

Методика. Гистологическое и морфометрическое исследование семенников второго поколения беспородных белых крыс с последующим статистическим анализом.

Результаты. Установлена задержка физического развития животных второго поколения, сопровождаемая выраженными структурными нарушениями в семенниках, оказывающими неблагоприятное воздействие на сперматогенез.

Заключение. Изменения, выявленные в семенниках потомства второго поколения, аналогичны тем, что имели место у самцов, развивавшихся непосредственно в условиях холестаза матери.

Ключевые слова: потомство, семенники, холестаз, крысы

AGE FEATURES OF TESTES STRUCTURE OF THE SECOND GENERATION RATS, OBTAINED FROM FEMALE RATS, DEVELOPED IN CHOLESTASIS OF THEIR MOTHER

Macjuk Ja.R., Voronik Ju.N., Mihal'chuk E.Ch.

Grodno State Medical University, 4, Bolshaya Troitskaya St., Grodno, 230023, Republic of Belarus

Abstract

Cholestasis is a disturbance of synthesis, secretion and outflow of bile. This pathology often occurs in pregnant women and burdens the course of pregnancy and childbirth. As a result of the previous experiments, rather negative effect of cholestasis of pregnant women on the testes of their offspring developed in this pathology was revealed.

Objective. The aim of the study was to analyze the features of the testes of the second generation outbred white rats, born from the first-generation females, developed directly during subhepatic obturation cholestasis experimentally modeled on the 17th day of their pregnancy.

Methods. The histological and morphometric methods of investigation of testes of outbred white rats with subsequent statistical analysis were used.

Results. In the course of the study, a delay in the physical development of the second-generation animals was established, accompanied by severe structural disturbances in the testes that had an adverse effect on spermatogenesis.

Conclusion. The changes revealed in the testes of second-generation offspring are similar to those that occurred in males that developed directly in the mother's cholestasis.

Keywords: offspring, testes, cholestasis, rats

Введение

Неблагоприятное воздействие холестаза на взрослый организм и родившееся потомство доказано экспериментально и клинически [3, 4, 6, 11]. Вызывает интерес проявление этого воздействия и у потомства второго поколения, полученного от спаривания животных, развивающихся в условиях холестаза матери (первое поколение) с животными, выращенными в обычных условиях вивария [5, 7, 8]. При этом экспериментально установлено, что особенности физического развития, морфогенеза у потомства второго поколения идентичны тем, что имели место у первого, развивавшегося непосредственно в условиях холестаза матери. Однако исследования такого плана единичны, а выявленные изменения в разных органах не однозначны, что требует дальнейших исследований. Не установлена зависимость выявленных нарушений от пола опытных животных, развивавшихся в условиях холестаза.

Затронутые выше вопросы имеют не только научную, но прикладную и социальную значимость, так как известно, что причины заболеваемости в подростковом и зрелом возрасте закладываются в раннем онтогенезе [12, 13]. Исходя из вышеизложенного, была поставлена цель: изучить возрастные особенности структуры семенников крыс второго поколения, полученного при спаривании самок, развивавшихся в условиях холестаза матери, с обычными самцами.

Методика

Исследования проведены на 48 крысах-самцах второго поколения. Из них 27 животных, полученных от спаривания 7 самок первого поколения (развивавшихся в условиях холестаза у матери, экспериментально моделируемого на 17-е сут. беременности) с обычными самцами, составили опытную группу. Другие 19 крыс-самцов, полученных при спаривании самок с самцами, развивавшимися в обычных условиях, составили контрольную группу. Экспериментальные животные, как и полученное от них потомство, в разные сроки постнатального онтогенеза находились в одинаковых условиях вивария со свободным доступом к воде и пище под тщательным наблюдением. При постановке эксперимента соблюдались требования гуманного обращения с лабораторными животными.

По достижении крысами-самцами опытной и контрольной групп 15-, 45- и 90-суточного возраста из каждого помета забирали по 1-3 крысенка. После взвешивания и легкого эфирного наркоза у них извлекались семенники и со срединной их части забирали материал, который после фиксации в жидкости Карнуа заключали в парафин по принципу «контроль-опыт». Изготовленные на микротоме «Leica PM 2125 RTS» одномоментно из материала контрольных и опытных животных парафиновые срезы толщиной 5 мкм, после окраски гематоксилином и эозином использовали для гистологических и морфометрических исследований. Для проведения последних нами был разработан комплекс параметров, дающих возможность объективно определить даже малейшие изменения в структуре семенников у опытных животных. В семенниках в поле зрения (ув. 400) определялись следующие параметры: число интерстициальных клеток, количество вокруг извитых канальцев перитубулярных кровеносных капилляров (ув. 400), число извитых семенных канальцев (ув. 200), количественный и качественный состав в них сперматогенных и поддерживающих клеток с определением их структурных особенностей (ув. 400).

Изучение гистологических препаратов, проведение морфометрических исследований осуществляли с использованием микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), оснащенного цифровой камерой Leica DFC 320 (Leica Mikrosistems Германия) и программы Image Warp (Bit. Flow, USA). Данные размеров структур выражали в микрометрах (мкм). Иллюстративный материал получали с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия) со встроенной видеокамерой Axio Cam mcs 5 vision Gmb H (Zeiss, Германия) при различных увеличениях объектива.

Полученный в результате проведенных морфометрических исследований цифровой материал подвергался параметрической статистической обработке с применением пакета программы «Statistica 6» для Windows.

Результаты исследования

Опытные 15-суточные крысы, полученные от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери, отличались меньшей массой, малой подвижностью и задержкой физического развития, что проявлялось и более поздним опусканием семенников по сравнению с контролем [6, 9]. Размеры,

как и показатели абсолютных масс семенников в опытной группе, были достоверно ниже, чем в контроле ($0,06 \pm 0,01$ г при $0,36 \pm 0,02$ г в контроле $p < 0,01$). Большая часть семенных канальцев у опытных животных в сравнении с контролем отличалась прямолинейным ходом. Расположенная между канальцами интерстициальная ткань отечная (рис. А). Количество в ней интерстициальных клеток на поле зрения (ув. 400), в сравнении с контролем, увеличено (табл.), что свидетельствует о задержке их инволюции в послеродовом периоде. Они отличались маленькими размерами, преимущественно округлых или отростчатых форм, сниженными оксифильными свойствами цитоплазмы, иногда подверженной микровакуолизации. Эти клетки, как правило, располагались поодиночке, а иногда в виде конгломерата вблизи сосудов мелкого калибра.

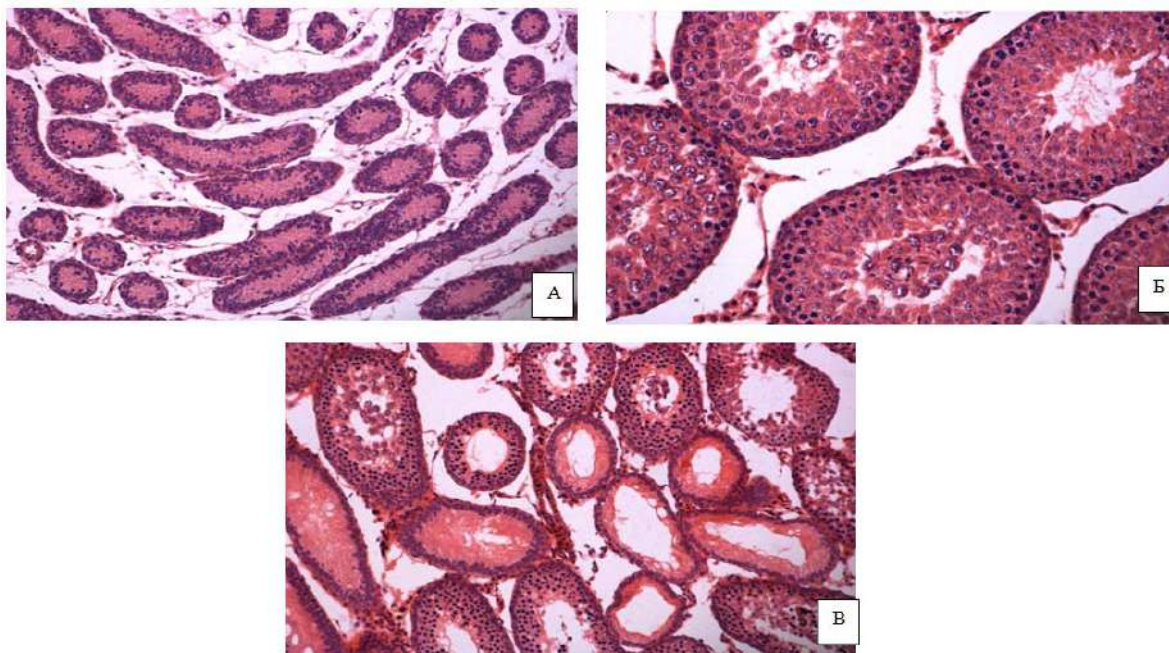


Рис. Общий вид фрагментов семенников крыс второго поколения, родившихся от самок, развивавшихся в условиях холестаза у матери. А – Общий вид семенных канальцев, отечность межканальцевой стромы и групповое расположение интерстициальных клеток (указано стрелками) в семенниках 15-суточных опытных крыс, ув. 100. Б – Извитые семенные канальцы 45-суточной опытной крысы. В просвете канальцев видны отделившиеся сперматогенные клетки, подвергающиеся деструктивным изменениям, ув. 400. В – Отсутствие сперматогенных клеток, различные деструктивные изменения в семенных канальцах у 45-суточной опытной крысы, ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

Количество выявляемых вокруг семенных канальцев перитубулярных кровеносных капилляров снижено. Они, как правило, имели малый просвет (табл.). Семенные канальцы отличались меньшей толщиной эпителиосперматогенного слоя, а в нем и меньшим числом ярусов сперматогенных клеток. Среди последних преобладали сперматогонии. Однако их количество на поперечном срезе извитого семенного канальца, в сравнении с контролем, было заметно меньшим, несмотря на то, что диаметр их ядер находился в пределах нормы. Сперматоциты первого порядка обнаруживались крайне редко и далеко не во всех канальцах. Сперматоциты второго порядка в этот срок постнатального развития не выявлялись даже в семенных канальцах животных контрольной группы.

Реже обнаруживались в извитых семенных канальцах и поддерживающие клетки (табл.). Их цитоплазма отличалась сниженными оксифильными свойствами. Иногда в ней, особенно в базальном отделе, обнаруживались явления микро- и даже макровакуолизации. Хроматин ядер становился крупноглыбчатым с периферическим расположением. Ядрышки выделялись отчетливо, но, как правило, занимали центральное положение.

На 45-е сут. постнатального развития абсолютная масса опытных крыс, как и контрольных, резко возрастала, но продолжала находиться на нижней границе нормы. Возрастала и абсолютная масса семенников, но продолжала оставаться достоверно сниженной в сравнении с контролем ($0,73 \pm 0,14$ г при $1,55 \pm 0,15$ г в контроле, $p < 0,05$).

Таблица. Морфометрические показатели семенников крыс второго поколения, родившегося от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери, (M±m)

Показатели	15-е сут.		45-е сут.		90-е сут.	
	К	О	К	О	К	О
Количество интерстициальных клеток в поле зрения (ув. 400), штук	2,62± 0,14	6,20± 0,76**	6,25± 0,30	3,82± 0,89**	6,78± 0,18	4,97± 0,71**
Диаметр ядер интерстициальных клеток, мкм	4,52± 0,27	4,91± 0,38	5,71± 0,69	4,84± 0,35	6,10± 0,12	4,91± 0,36**
Количество перитубулярных гемокапилляров (ув. 400), штук	3,79± 0,60	2,59± 0,39**	3,69± 0,24	1,80± 0,65**	4,55± 0,92	3,33± 0,49*
Диаметр просвета перитубулярных гемокапилляров, мкм	4,96± 0,67	3,40± 0,23**	8,20± 0,73	3,22± 0,46**	5,83± 0,62	4,04± 0,55**
Количество извитых семенных канальцев в поле зрения (ув. 200), штук	45,38± 1,88	40,10± 2,32**	8,56± 1,16	12,32± 2,09*	5,44± 0,43	6,46± 0,64*
Диаметр извитых семенных канальцев, мкм	57,58± 2,06	43,62± 3,14**	158,33± 11,06	123,89± 9,76**	208,75± 3,70	175,75± 12,11**
Диаметр просвета извитых семенных канальцев, мкм	2,13± 0,63	1,20± 1,44	55,00± 4,71	45,67± 4,35*	69,50± 15,32	41,74± 14,52*
Толщина эпителиосперматогенного слоя, мкм	19,10± 2,36	11,15± 0,96**	48,58± 2,70	36,20± 1,92**	71,67± 1,36	51,60± 6,01
Количество слоёв сперматогенных клеток, штук	2,23± 0,11	2,07± 0,30	5,49± 0,46	4,45± 0,86	5,79± 0,33	4,79± 0,62*
Количество сперматогоний в канальце, штук	32,75± 1,17	24,48± 1,58**	59,25± 4,44	48,42± 4,19*	76,67± 3,60	58,17± 3,30**
Число рядов сперматогоний в канальце, штук	2,08± 0,20	1,75± 0,02**	1,41± 0,27	1,15± 0,13	1,38± 0,13	1,18± 0,10*
Диаметр ядер сперматогоний, мкм	4,58± 0,15	4,94± 0,40	5,47± 0,31	4,67± 0,38*	6,00± 0,20	5,39± 0,37*
Количество сперматоцитов I порядка в канальце, штук	3,60± 0,28	1,16± 0,50	44,50± 1,64	44,50± 1,75	58,92± 2,33	42,40± 7,10
Число рядов сперматоцитов I порядка в канальце, штук	0,48± 0,10	0,32± 0,16	1,59± 0,07	1,65± 0,25	1,35± 0,12	1,29± 0,21
Диаметр ядер сперматоцитов I порядка, мкм	6,38± 0,28	6,04± 0,22	6,65± 0,10	6,21± 0,28*	6,81± 0,31	6,32± 0,29*
Количество сперматоцитов II порядка в канальце, штук	-	-	50,29± 5,81	42,50± 2,01	73,56± 12,42	69,93± 3,73
Число рядов сперматоцитов II порядка в канальце, штук	-	-	2,05± 0,54	1,69± 0,24	3,00± 0,35	2,30± 0,37
Диаметр ядер сперматоцитов II порядка, мкм	-	-	5,50± 0,35	5,10± 0,45	6,00± 0,29	5,35± 0,34*
Количество клеток Сертоли в канальце, штук	5,20± 0,16	4,30± 0,60*	5,70± 0,58	4,88± 0,22*	6,31± 0,24	6,22± 0,33
Диаметр ядер клеток Сертоли, мкм	6,48± 0,10	6,03± 0,31*	6,70± 0,12	6,33± 0,22*	6,99± 0,30	6,25± 0,18*

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01 при сравнении групп О и К

Сохранялась отечность межканальцевой соединительнотканной стромы (рис. Б). Количество в ней интерстициальных клеток снижалось, и было уже почти в два раза меньше, в сравнении с контрольными животными. Уменьшался и размер их ядер (таблица). Несмотря на малые размеры, они отличались полиморфизмом, сниженными оксифильными свойствами цитоплазмы с явлениями микровакуализации. Статистически достоверно уменьшено число перитубулярных кровеносных капилляров. Встречались канальцы, вокруг которых последние не обнаруживались. Просвет перитубулярных кровеносных капилляров продолжал быть суженным. Число на поле зрения семенных канальцев, в виду сужения их диаметров, было больше, чем в контроле. Однако толщина в них эпителиосперматогенного слоя меньшая, чем у животных контрольной группы (табл.). Последнее происходило за счет уменьшения в них содержания в первую очередь сперматогоний, которые занимали в канальце уже один ряд. Число в канальце сперматоцитов первого порядка достигало уровня контрольных животных, а сперматоцитов второго порядка, сперматид было сниженным. Между тем, нередко в семенниках опытных животных встречались канальцы лишённые эпителиосперматогенного слоя, или канальцы, содержащие в небольшом

количестве сперматогонии (рис. В). Между ними располагались поддерживающие клетки, цитоплазма которых, особенно в базальном отделе, подвержена явлению микро- и макровакуолизации. Встречались семенные канальцы, просвет которых занят отслоившимися от эпителиосперматогенного слоя сперматогенными клетками, находящимися на разных уровнях развития. Последние подвергались деструкции, вплоть до некротических изменений (рис. Б). Оставалось сниженным в семенных канальцах и число поддерживающих клеток.

На 90-е сут. у животных опытной группы отечность межканальцевой соединительнотканной стромы сохранялась. Численная плотность в ней интерстициальных клеток оставалась сниженной (таблица). Они были, как правило, малых размеров, но продолжали отличаться полиморфизмом, имели преимущественно отросчатую форму. Ядра интерстициальных клеток уменьшены в размере, хроматин крупноглыбчатый, ядрышки неотчетливы, оксифильные свойства цитоплазмы снижены, нередко она подвержена явлению микровакуолизации. Сужен просвет перитубулярных кровеносных капилляров, а также уменьшено их число, по сравнению с контрольной группой (табл.).

Семенные канальцы с прямолинейным ходом встречались реже, чем в предыдущие сроки. Однако они имели более узкий диаметр, в связи с чем их количество на поле зрения было больше, нежели у животных контрольной группы. Заметно снижена в таких канальцах толщина эпителиосперматогенного слоя, а в нем и число ярусов сперматогенных клеток. Это происходит за счет уменьшения количества сперматогоний, сперматоцитов первого и второго порядка. Уменьшен и размер их ядер. Незначительно сниженным остается, как и в предыдущие сроки, и число поддерживающих клеток (табл.).

Обсуждение результатов исследования

Подытоживая результаты исследований, можно, что у самцов крыс второго поколения, рождённых самками, развивавшихся в условиях холестаза у матери, имеет место задержка физического развития и становления структурных свойств их семенников, оказывающих неблагоприятное воздействие на процесс сперматогенеза. Вызывает интерес тот факт, что выявленные при этом неспецифические изменения в семенниках: отечность межканальцевой стромы, задержка в ранние сроки после рождения инволюции интерстициальных клеток, прямолинейность семенных канальцев, суженность их диаметра, в виду уменьшения в них ширины эпителиосперматогенного слоя и численности в нём сперматогенных клеток, сопровождаемых развитием в них деструктивных изменений, идентичны по своему характеру тем, что наблюдались в семенниках крыс первого поколения, развивавшихся в условиях экспериментально моделируемого холестаза [4, 6]. Они схожи по большинству морфометрических показателей.

Патогенетический механизм этих изменений довольно сложный. Можем предположить, что у потомства первого поколения, на которое воздействовали продукты эндогенной интоксикации, имеющие место при холестазе, особенно со стороны желчных кислот, количество которых резко возрастает у матери и у плода [2, 13], развиваются не только вышеуказанные структурные изменения в семенниках, но, вероятно, происходят нарушения в геноме половых клеток, наследственно передающихся второму поколению. В целом надо отметить, что исследований такого плана в доступной литературе не найдено. Имеются лишь единичные данные о неблагоприятном воздействии хронических поражений печени различного генеза на семенники потомства крыс [1, 10].

Заключение

У потомства крыс, рождённого матерями с экспериментально выполненным холестазом беременных, имеет место не только задержка физического развития, но и становление структурных свойств их семенников, что неблагоприятно воздействует на сперматогенез. Эти изменения идентичны тем, что наблюдались у крыс-самцов, непосредственно развивавшихся в условиях холестаза у матери.

Литература (references)

1. Брюхин Г.В., Сизоненко М.Л. Характеристика клеток Лейдига у новорожденного потомства самок крыс с хроническим поражением гепатобилиарной системы различного генеза // Журнал Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. – №1 – С. 76-79. [Brjihin G.V., Sizonenko M.L. Zhurnal

- Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija*. Journal of Pathological Physiology and Experimental Therapy. – 2015. – N1 – P. 76-79. (in Russian)]
2. Кизюкевич Л.С., Кузнецов О.Е., Гуляй И.Э. Состояние тканевого гомеостаза почечной паренхимы через 72 часа от начала моделирования внепеченочного обтурационного холестаза // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – №1. – С. 42-45. [Kizyukevich L.S., Kuznetsov O.E., Gulyai I.E. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Journal of the Grodno State Medical University. – 2011. – N1. – P. 42-45. (in Russian)]
 3. Кизюкевич Л.С., Мацюк Я.Р. Экстрапеченочный холестаз матери и развитие организма потомства // Педиатрия. – 2002. – №2. – С. 75-78. [Kizyukevich L.S., Matsyuk Ya.R. *Pediatrija*. Pediatrics. – 2002. – N2. – P. 75-78. (in Russian)]
 4. Мацюк Я.Р., Барабан О.В., Емельянчик С.В. Неблагоприятные воздействия холестаза беременных, вызванного в период фетогенеза, на морфофункциональные свойства семенников родившегося потомства // Вести Национальной академии наук Беларуси. – 2010. – №1. – С. 11-17. [Matsyuk Ya.R., Baraban O.V., Emelyanchik S.V. *Vesti Nacional'noj akademii nauk Belarusi*. News of the National Academy of Sciences of Belarus. – 2010. – N1. – P. 11-17. (in Russian)]
 5. Мацюк Я.Р., Вороник Ю.Н. Структурно-цитохимические особенности органов женской половой системы 15- и 45-суточных крыс-самок, родившихся от самцов, развивавшихся в условиях холестаза матери // Новости медико-биологических наук. – 2017. – Т.15, №2. – С. 46-50. [Matsyuk Ya.R., Voronik Yu.N. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. News of biomedical sciences. – 2017. – T.15, N2. – P. 46-50. (in Russian)]
 6. Мацюк Я.Р., Михальчук Е.Ч., Кизюкевич Л.С. Структура семенников крыс, развивавшихся в условиях холестаза у матери, особенности их репродуктивных характеристик и развитие потомства // Морфология. – 2017. – Т.151, №3. – С. 76-82. [Matsyuk Ya.R., Michalchuk E.C., Kizyukevich L.S. *Morfologija*. Morphology. – 2017. – T.151, N3. – P. 76-82. (in Russian)]
 7. Мацюк Я.Р., Михальчук Е.Ч., Шишко В.В. Морфофункциональные особенности желудка 2- и 15-дневных крысят, родившихся от самцов, развивавшихся в условиях холестаза матери // Новости медико-биологических наук. – 2017. – Т.15, №1. – С. 43-48. [Matsyuk Ya.R., Michalchuk E.C., Shishko V.V. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. News of biomedical sciences. – 2017. – T.15, N1. – P. 43-48. (in Russian)]
 8. Михальчук Е.Ч., Мацюк Я.Р. Репродуктивная способность самок белых крыс, развивавшихся в условиях холестаза матери и особенности развития потомства, родившегося от них // Новости медико-биологических наук. – 2017. – Т.15, №2. – С. 31-34. [Michalchuk E.C., Matsyuk Ya.R. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. News of biomedical sciences. – 2017. – T.15, N2. – P. 31-34. (in Russian)]
 9. Михальчук Е.Ч., Мацюк Я.Р. Репродуктивная способность самок белых крыс, развивавшихся в условиях холестаза матери и особенности развития потомства родившегося от них // Новости медико-биологических наук. – 2017. – Т.15, №2. – С. 46-50. [Michalchuk E.C., Matsyuk Ya.R. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. News of biomedical sciences. – 2017. – T.15, N2. – P. 46-50. (in Russian)]
 10. Сизоненко М.Л. Морфофункциональная характеристика семенников потомства самок крыс с хроническим поражением гепатобилиарной системы разного генеза: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – О., 2006. – 22 с. [Sizonenko M.L. *Morfofunkcional'naja harakteristika semennikov potomstva samok krys s hronicheskim porazheniem hepatobiliarnoj sistemy raznogo geneza (kand. dis.)*. Morphofunctional characteristics of the testes of the offspring of female rats with chronic lesions of the hepatobiliary system of different genesis (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Orenburg, 2006. – 22p. (in Russian)]
 11. Шумскене Й., Купчинскас Л., Кондракене Ю. Гепатологические и акушерские аспекты внутрипеченочного холестаза беременных // Гастроbulletень. – 2001. – №1. – С. 12-14. [Shumskene J., Kupchinskaskas L., Kondrackene Ju. *Gastrobulleten'*. GastroBulletin. – 2001. – N1. – P. 12-14. (in Russian)]
 12. Barker D.J. The malnourished baby and infant // British Medical Bulletin. – 2001. – V.60. – P. 69-88.
 13. Fowden A.L., Giussani D.A., Forhead A.J. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences // Physiology. – 2006. – V.21. – P. 29-37.

Информация об авторах

Мацюк Ярослав Романович – доктор биологических наук, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета. Республика Беларусь. E-mail: matsyuk39@mail.ru

Вороник Юлия Николаевна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета. Республика Беларусь. E-mail: Julia_nikol@mail.ru

Михальчук Елена Чеславовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета. Республика Беларусь. E-mail: milena6519@mail.ru

ОБЗОРЫ

УДК 616-005.4

ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ КАК СПОСОБ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К СОСТОЯНИЯМ ГИПОКСИИ И ИШЕМИИ

© Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 2014019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Провести анализ возможных механизмов развития и путей реализации феномена прекондиционирования.

Методика. Сбор, систематизация и анализ современных данных научной литературы и результатов собственных исследований по соответствующей проблеме.

Результаты. В статье представлен обзор публикаций, посвященных экспериментальным и клиническим исследованиям эффективности физических форм прекондиционирования. Рассмотрен поэтапный механизм развития ишемического прекондиционирования с подробной характеристикой основных этапов - триггерного, сигнального и эффекторного. Показано, что на первом этапе в результате воздействия на ткани причинного фактора (гипоксии, ишемии) из клеток выделяются рецептор-зависимые и рецептор-независимые вещества-индукторы (триггеры). На следующем этапе под действием триггеров происходит активация медиаторов ферментативной природы (киназных путей), которые осуществляют передачу сигнала к клеточным мишеням-эффекторам. В эффекторный этап прекондиционирования происходит экспрессия генов регуляторных белков. Многие эффекторные механизмы прекондиционирования направлены на нормализацию функции митохондрий. Обсуждается возможность фармакологического прекондиционирования при состояниях гипоксии и ишемии путем воздействия с помощью селективных экзогенных модуляторов соответственно на триггерный, сигнальный или эффекторный этапы прекондиционирования. Огромный интерес в этом плане представляют такие клеточные мишени, как HIF-1 α , GSK-3 β , NO-синтаза, митохондриальные мишени.

Заключение. Прекондиционирование, как способ формирования ишемической и гипоксической толерантности организма, является перспективным научным направлением в медицине. Возможна инициация и регуляция адаптивных реакций на воздействие гипоксии/ишемии с помощью фармакологических средств, что позволяет проводить фармакологическое прекондиционирование и разрабатывать оптимальные схемы потенцирования физических форм прекондиционирования. Разработка эффективных схем прекондиционирования существенно улучшит профилактику и лечение многих заболеваний, в генезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии.

Ключевые слова: гипоксия, ишемия, прекондиционирование, фармакологическая регуляция процессов адаптации

PRECONDITIONING AS A METHOD OF METABOLIC ADAPTATION TO HYPOXIA AND ISCHEMIA

Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To analyze the possible mechanisms of development and ways of the preconditioning realization.

Methods. Collection, systematization and analysis of the current scientific literature data and the results of the authors' research on the relevant problem.

Results. A review of publications devoted to experimental and clinical trials about the effectiveness of physical forms of preconditioning is presented in the article. The mechanism of ischemic preconditioning development with a detailed description of the main stages – trigger, signaling and effector is described. It is shown, that at the first stage as a result of causative factor (hypoxia, ischemia) influence on tissues, receptor-dependent and independent substances-inducers (triggers) are released from cells. At the next stage, under the action of triggers, mediators of the enzymatic nature (kinase pathways) are activated to

transmit the signal to the cell effector targets. Expression of regulatory protein genes occurs in the effector stage of preconditioning. Many effector mechanisms of preconditioning are aimed at normalization of mitochondrial function. The possibility of pharmacological preconditioning in hypoxia and ischemia with the help of selective exogenous modulators on the stages of preconditioning is discussed. HIF-1 α , GSK-3 β , NO-synthase targets are of great interest in this regard.

Conclusion. Preconditioning as a way of ischemic and hypoxic organism tolerance development is a perspective scientific direction in medicine. Initiation and regulation of adaptive responses to the hypoxia/ischemia action by pharmacological agents allow to use pharmacological preconditioning and to develop optimal schemes of potentiating of physical preconditioning. The development of effective preconditioning schemes will significantly improve the prevention and treatment of many diseases in the pathogenesis of which there are hypoxia and ischemia state.

Key words: hypoxia, ischemia, preconditioning, pharmacological regulation of adaptation

Введение

Состояния гипоксии и ишемии нередко развиваются в результате воздействия на организм различных неблагоприятных факторов, сопутствуют течению многих заболеваний человека. Особенно актуальна эта проблема при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, например, при ишемических поражениях сердечной мышцы и головного мозга [14, 28]. Гипоксия и ишемия являются одними из самых частых и распространенных типовых патологических процессов. Вызываемые этими состояниями функционально-метаболические и структурные нарушения в различных органах и тканях наблюдаются не только при их непосредственном воздействии, но и в отдаленный период, играя важную роль в патогенезе постгипоксических, постишемических и посттравматических расстройств [21-23].

Учитывая частоту и распространенность состояний гипоксии и ишемии, предпринимаются попытки разработки эффективных способов профилактики и лечения этих состояний [26, 27]. Решение данной проблемы привело к возникновению нескольких направлений защиты организма от гипоксии. Одно из них, так называемое физиологическое, которое подразумевает повышение естественной (физиологической) резистентности организма к воздействию гипоксии путем гипоксической тренировки (адаптации к повреждающему фактору). Разработаны научные основы формирования такой адаптации к гипоксии в качестве способа лечебного воздействия. В настоящее время эти исследования легли в основу эффективного способа адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии, который получил название «прекондиционирование». Сегодня этот способ метаболической адаптации имеет не только глубокое научно-экспериментальное обоснование [7, 10, 13], но и успешное применение в клинической практике [1, 9].

Целью работы является анализ многочисленных экспериментальных и клинических исследований о возможных механизмах развития и путях реализации феномена преко́ндиционирования.

Феномен преко́ндиционирования

Термин «преко́ндиционирование» возник в научной литературе для описания феномена метаболической адаптации организма или отдельных его органов (миокарда, головного мозга и др.) к гипоксии и/или ишемии в результате предварительного кратковременного повторяющегося воздействия потенциально вредным стимулом (снижение доставки кислорода к тканям). Кратковременные периоды умеренной (сублетальной) гипоксии или ишемии вызывают активацию быстрых эндогенных адаптивных процессов в органах и тканях, что защищает их во время последующих эпизодов гипоксии/ишемии. Во многих экспериментальных исследованиях было показано, такой подход может увеличить устойчивость клеток организма к последующей более длительной и выраженной гипоксии и/или ишемии [11, 12, 32]. Из этого следует, что преко́ндиционирование является своеобразной «тренировкой» организма, запускающей эндогенные механизмы адаптации к повреждающему фактору [4, 15, 29].

Сегодня активно разрабатываются две формы (две модели) преко́ндиционирования – физическое и фармакологическое. Возможно их комбинирование между собой [12, 24]. Наиболее изучено физическое преко́ндиционирование, которое в свою очередь может быть ишемическим и гипоксическим. Первоначально положительное действие физического преко́ндиционирования (ПреК) было выявлено для миокарда [37]. Например, было показано, что кратковременные атаки ишемии могут повысить устойчивость миокарда к повреждающему действию гипоксии/ишемии в ходе дальнейшего более выраженного ишемического воздействия. Данный феномен получил

название ишемическое прекондиционирование (ИПреК). ИПреК позволяет снизить вероятность развития инфаркта миокарда, а при его возникновении уменьшает зону некроза, вероятность появления аритмий, в том числе, реперфузионных. В кардиохирургии ИПреК применяется в качестве способа кардиопротекции при операциях аортокоронарного шунтирования, где наиболее доступным методом стимулирования ПреК является кратковременное наложение зажима на аорту за 1-2 мин до начала операции. Защитное действие ИПреК затем было показано на других экспериментальных моделях ишемии, в том числе при ишемии головного мозга [1].

Описанные выше модели ИПреК предполагают моделирование локальных кратковременных ишемических атак непосредственно на тот орган, который в дальнейшем будет подвергнут более мощному ишемическому воздействию. Такие модели прямого ишемического воздействия на конкретный орган, как правило, высоко инвазивны, требуют оперативного вмешательства. В научной литературе был предложен менее инвазивный вариант ИПреК, получивший название дистантного прекондиционирования (ДПреК). При ДПреК кратковременные эпизоды ишемии/реперфузии выполняются по отношению к одному органу (например, пережатие бедренной артерии), что может оказать протекторное действие в отношении органа другой локализации (например, миокарда) от более тяжелой ишемической атаки [37]. Так, ишемия/реперфузия задней конечности у животных оказывает инфаркт-лимитирующее действие при последующей ишемии миокарда [2]. Следует отметить, что дистантное прекондиционирование может быть проведено неинвазивным способом.

Другая форма физического прекондиционирования – гипоксическое прекондиционирование (ГПреК). ГПреК отличается не только технически, но и системностью воспроизведения. В отличие от моделей ишемического прекондиционирования, которые всегда носят локальный характер (ишемия определенного участка, органа), при ГПреК воздействию подвергается весь организм. Гипоксическое прекондиционирование тоже имеет свое практическое применение. ГПреК лежит в основе различных методик гипоксических тренировок организма. Для этих целей разработаны, например, методики интервальной гипоксической гиперкапнической тренировки и созданы аппараты гипоксикаторы. Используются специальные барокамеры, в которых ГПреК осуществляется методом гипоксической тренировки организма в условиях умеренной гипобарической гипоксии [18].

Поиск оптимального способа ПреК постоянно продолжается. Такой интерес к прекондиционированию обусловлен, прежде всего, тем, что другие способы лечения ишемических поражений и применяемые сегодня лекарственные средства не дают столь выраженного эффекта в уменьшении зоны некроза в мозге и размера инфаркта в миокарде, как в случае ИПреК [16]. Поэтому пристальное внимание ученых направлено на изучение механизмов ПреК. Зная основные патогенетические звенья феномена прекондиционирования и его триггерные механизмы, можно воздействовать на эти процессы и регулировать их активность. В перспективе это позволит создавать новые лекарственные средства или применять уже известные препараты для иницирования и/или потенцирования эффекта ПреК [25, 33, 35]. Использование лекарственных средств с целью прекондиционирования обозначают как фармакологическое прекондиционирование (ФармПреК). С практической точки зрения такой подход (ФармПреК) более удобен и приемлем в сравнении с инвазивным ишемическим прекондиционированием или гипоксическим, которые требуют специального оборудования и доступны не всем пациентам.

Фармакологическое прекондиционирование предполагает запуск эндогенных механизмов адаптации к последующей гипоксии/ишемии с помощью экзогенных индукторов, в том числе лекарственных веществ, повышающих устойчивость организма к гипоксии/ишемии. К настоящему времени предложено достаточно много лекарственных веществ и оригинальных химических соединений, повышающих выживаемость подопытных животных в модельных условиях различных вариантов гипоксий [3, 14, 36]. Но, несмотря на огромное количество публикаций, посвященных проблеме антигипоксантов и их применения, до сих пор остаются дискуссионными некоторые положения о механизме их действия [30, 39]. Для антигипоксантов прямого энергизирующего действия доказано влияние на ряд эффекторных мишеней, таких как митохондриальные ферментные комплексы. Для других групп антигипоксантов продемонстрирована способность снижать энергопотребление организма. Однако триггерный этап действия многих фармакологических корректоров гипоксии остается открытым. Возможно, противоишемический/противогипоксический эффект ряда антигипоксантов реализуется в соответствии с механизмами ПреК и сводится к инициации эндогенных процессов метаболической адаптации к последующей ишемии/гипоксии.

Механизм развития прекодиционирования и его этапы

В механизме развития ПреК выделяют три последовательных этапа: 1-й – триггерный, 2-й – сигнальный (этап внутриклеточной передачи сигнала за счет активации киназных путей) и третий этап – эффекторный. Считается, что механизмы гипоксического и ишемического прекодиционирования сходны [4]. Основные этапы развития прекодиционирования были описаны на модели ИПреК миокарда, когда после кратковременных сублетальных ишемических эпизодов кардиомиоциты начинали выделять определённые вещества-триггеры (рецептор-зависимые и рецептор-независимые), которые и инициировали механизм ПреК [1].

Триггерный этап ПреК. Запуск реакций прекодиционирования инициируют вещества-триггеры, которые выделяются из подвергшихся воздействию гипоксии/ишемии клеток организма. Триггеры прекодиционирования подразделяют на две группы: рецептор-зависимые и рецептор-независимые. Роль рецептор-зависимых триггеров в прекодиционировании в разное время была показана для аденозина, опиоидов, брадикинина, серотонина, норадреналина и ацетилхолина. Рецептор-зависимые триггеры инициируют процесс ПреК путём активации специфических рецепторов на мембране клеток, в частности, кардиомиоцитов (рис.).

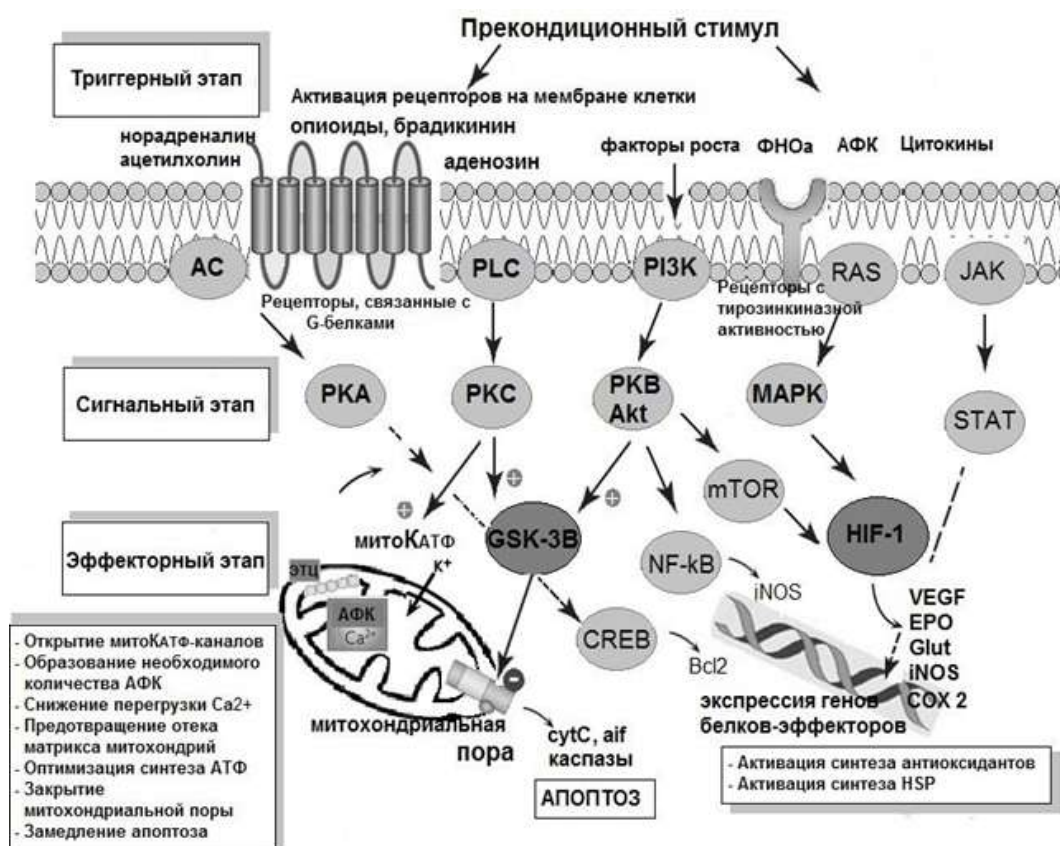


Рис. Механизм развития прекодиционирования. АФК – активные формы кислорода, ФНОα – фактор некроза опухоли альфа, ЭТЦ – электронная транспортная цепь, митокАТФ – митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы, АС – аденилатциклаза, PKA – протеинкиназа А, PLC – фосфолипаза С, PKC – протеинкиназа С, PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа, PKB(Akt) – протеинкиназа В, RAS – мембраносвязанные белки, участвующие в передаче сигнала Ras-MAPK-сигнального пути, MAPK – митоген-активируемые киназы, mTOR – протеинкиназа (досл. с англ. – мишень рапамицина у млекопитающих), NF-κB – ядерный фактор «каппа-би», GSK-3B – киназа гликогенсинтазы-3бета, HIF-1 – гипоксией индуцированный фактор-1, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, EPO – эритропоэтин, Glut – транспортер глюкозы, iNOS – индуцибельная NO-синтаза, COX 2 – циклооксигеназа 2, HSP – белки теплового шока, CREB – цАМФ-зависимый транскрипционный фактор, Bcl2 – антиапоптотический внутриклеточный белковый фактор, цитС – цитохром С, Aif – апоптоз инициирующий фактор, JAK – янус киназа, STAT – трансдуктор сигнала и активатор транскрипции.

Возможно, одним из основных рецептор-зависимых триггеров ПреК является аденозин. Внутривенная инфузия или интракоронарное введение аденозина оказывают инфарктимитирующий эффект и способствуют более полному восстановлению коронарного кровотока после чрескожного коронарного вмешательства наряду с тромболитической терапией [6]. Однако его протекторные эффекты при состояниях ишемии не однозначны. Аденозин оказывает протекторные эффекты при ишемии только в том случае, если его применяют до реперфузии. Для повышения устойчивости сердца к реперфузионным повреждениям, вероятно, следует активировать определенные подтипы аденозиновых рецепторов (A1-, A2a- и A2b-рецепторы), что пока точно не установлено [19].

В качестве рецептор-зависимых триггеров ПреК рассматриваются эндогенные опиоидные пептиды. В экспериментах показано, что содержание энкефалинов увеличивается в миокарде при коротких эпизодах ишемии-реперфузии (модель ИПреК). Применение блокаторов дельта и каппа опиоидных рецепторов нивелирует положительное действие ИПреК. С другой стороны, агонисты мю-, дельта1-, дельта2- и каппа1-опиоидных рецепторов имитируют кардиопротекторный эффект ИПреК. Действуя на опиоидные рецепторы кардиомиоцитов, возможно уменьшать зону ишемического некроза миокарда, снижать уровень в крови маркера повреждения миокарда - MB-фракции креатинфосфокиназы [19]. Эндогенным опиоидным пептидам и аденозину отводится определенная роль и в механизме развития дистантного прекодиционирования.

Рецептор-независимыми триггерами ПреК могут служить активные формы кислорода (АФК), оксид азота (NO), ионы кальция, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-1бета (ИЛ-1 β), интерлейкин-2 и другие эндогенные вещества. По мнению ряда исследователей [20, 34], одну из ключевых ролей в инициации эффекта прекодиционирования могут играть активные формы кислорода митохондриального происхождения. Среди АФК роль внутриклеточных мессенджеров в ПреК могут выполнять супероксид анион-радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал. Под действием АФК фосфорилируются клеточные протеинкиназы, которые способствуют открытию АТФ-зависимых K^+ -каналов. Обсуждая роль АФК в механизмах прекодиционирования, следует отметить, что, с одной стороны, ИПреК усиливает продукцию АФК, но, с другой стороны, препятствует свободнорадикальному повреждению сердца во время последующей ишемии-реперфузии [20]. Вероятно, во время ИПреК продукция АФК не превышает предельно допустимых физиологических значений (неповреждающие дозы), и не приводит к истощению антиоксидантных систем. В результате чего образующееся в этот период суммарное количество различных АФК выполняет не деструктивную роль, а роль триггеров и медиаторов эндогенных реакций адаптации к состояниям ишемии. Физиологическое значение неповреждающих доз АФК связывают с открытием калиевых каналов в митохондриях, увеличением образования аденозина, который вызывает расширение коронарных сосудов.

Важную роль в опосредовании защитных эффектов ПреК играют АТФ-зависимые K^+ -каналы, которые участвуют в сопряжении клеточного метаболизма с электрической активностью плазматических мембран [29, 35]. Снижение интенсивности метаболизма, например, при ишемии открывает каналы, вызывая выход ионов из клетки и мембранную гиперполяризацию, что подавляет возбудимость клеток и оказывает энергосберегающее действие. Показано, что активация митохондриальных АТФ-зависимых K^+ -каналов имеет место в реализации эффекта гипоксического и ишемического ПреК.

Сигнальный этап ПреК. Передача сигнала от рецепторов к клеточным мишеням осуществляется системой медиаторов ферментативной природы, к которым относятся протеинкиназа С, протеинкиназа В (Akt), фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), тирозинкиназа, митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (ERK). В передаче прекодиционного стимула показана роль различных изоформ NO-синтазы [40].

Сигнальный этап ПреК можно представить следующим образом. Например, триггер аденозин запускает активацию протеинкиназы С, предварительно воздействуя на фосфолипазы. Такие триггеры как опиоиды и брадикинин запускают сигнальные каскады с участием протеинкиназы А, протеинкиназы В (Akt), PI3K и прочих киназ. Передавать сигнал к эффекторам ПреК может ряд транскрипционных факторов, в частности белок-активатор 1 (AP1), цАМФ-зависимый связывающий белок (CREB), ядерный транскрипционный фактор κ B (NF- κ B), гипоксией индуцированный фактор-1 α (HIF-1 α).

Гипоксией индуцированному фактору-1 α исследователи придают большое значение как ключевому фактору в формировании адаптации клетки к гипоксии [8, 17]. HIF-1 α запускает экспрессию целого ряда генов. Под его влиянием происходит повышение интенсивности синтеза ферментов гликолиза, экспрессии мембранных транспортеров глюкозы, генов эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов. HIF-1 α регулирует экспрессию генов, участвующих в обмене железа, регуляции сосудистого тонуса, клеточной пролиферации, апоптоза и прочих. Кроме того,

зависящими от HIF-1 α можно считать гены индуцибельной NO-синтазы и циклооксигеназы второго типа, которые улучшают кровоток за счет вазодилатирующих свойств. ПреК стимулирует образование в митохондриях неповреждающих доз АФК, которые могут угнетать активность пролилгидроксилазы и тем самым предупреждать протеасомную деградацию HIF-1 α [40].

Эффекторный этап ПреК. Он заключается в экспрессии генов тех белков, которые позволяют клеткам выжить при последующей более тяжелой ишемии, а также в ходе постишемической реперфузии [40]. К такого рода механизмам адаптации, происходящим в эффекторный этап ПреК, можно отнести активацию митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов (миток_{АТФ}), NO-синтазы, стабилизацию энергетического метаболизма клетки, подавление образования повреждающих концентраций активных форм кислорода и азота, увеличение синтеза стресс белков теплового шока и антиоксидантных белков (супероксиддисмутаза, тиоредоксина). На этом этапе также происходит ингибирование постишемического воспаления, изменение регионарного кровотока, ослабление эксайтотоксичности для нейронов [38, 44].

Многие эффекторные механизмы ПреК направлены на нормализацию функции митохондрий, ослабление внутримитохондриальной перегрузки ионами кальция, снижение проницаемости митохондриальной мембраны, подавление митохондриальных механизмов запуска апоптоза, а также стабилизацию окислительного фосфорилирования.

Одним из конечных эффекторов заключительного этапа ПреК является митохондриальная пора [15]. При состояниях ишемии отмечено повышение её проницаемости. Увеличение проницаемости митохондриальных пор связывают не столько с периодом собственно ишемии, когда пора может быть еще закрыта, сколько с периодом восстановления кровотока в тканях [16]. В регуляции проницаемости митохондриальных мембран принимает участие киназа гликогенсинтаза-3бета (GSK-3 β). Активация рецепторных тирозинкиназ или ассоциированных с G-белком рецепторов приводит к ингибированию киназы GSK-3 β и развитию защитного противоишемического эффекта. В процесс регуляции проницаемости митохондриальной поры, вероятно, вовлечены протеинкиназа B и mTOR, протеинкиназа C и протеинкиназа A. Данные сигнальные пути сходятся на GSK-3 β . В случае блокады GSK-3 β митохондриальная пора не открывается, через нее не выходят митохондриальные проапоптотические белки, в результате чего предупреждается апоптоз клетки [43].

На эффекторном этапе ПреК снижается эксайтотоксичность (выброс глутамата и аспартата). Феномен эксайтотоксичности при ишемии головного мозга играет большую роль в формировании зоны некроза. Вместе с тем, некоторые индукторы ИПреК вызывают умеренную стимуляцию NMDA-рецепторов глутаматом, что, как полагают, приводит к адаптации кальциевых каналов и уменьшению кальциевой перегрузки во время последующей тяжелой ишемии. Кроме того, при стимуляции NMDA-рецепторов физиологическими концентрациями глутамата высвобождается мозговой нейротрофический фактор, активирующий тирозинкиназный каскад, и транскрипционный фактор kB (NF kB). В результате повышается экспрессия цитопротекторных белков, участвующих в позднем периоде ПреК [41]. При избыточной активации NMDA-рецепторов при ИПреК головного мозга для ослабления эксайтотоксичности происходит усиленное высвобождение γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) из нейронов, стимуляция ГАМК-A и ГАМК-B рецепторов, снижение поступления ионов кальция в постсинаптический нейрон и высвобождения глутамата из пресинаптических окончаний [42].

По мнению некоторых авторов [5], главной причиной эффекта ПреК является интенсификация коллатерального кровотока. Лекарственные средства, которые могут имитировать эффект ПреК, оказывают этот эффект не за счет влияния на синтез АТФ, особенно за счет перехода на анаэробный гликолиз, а должны усиливать кровообращение в сердце или в мозге, что, в свою очередь, должно подтверждаться данными по увеличению напряжения кислорода в соответствующих тканях. С этой целью рекомендуется оценивать физиологическое состояние головного мозга или сердца, для чего необходимо измерять уровень потребления кислорода мозгом или сердцем после прекодиционных стимулов.

Периоды прекодиционирования

В развитии ПреК принято выделять два периода (две фазы) толерантности тканей организма к гипоксии/ишемии в ответ на предварительные сублетальные стимулы. С определенной долей условности выделяют ранний и поздний периоды прекодиционирования. Механизмы развития адаптивных реакций в эти периоды несколько различаются.

Ранний период прекодиционирования (период срочной адаптации) защищает организм от повреждения в интервале от нескольких минут до 2 часов. Для него характерны изменения

внутриклеточного метаболизма, возникающие в результате посттрансляционной модификации регуляторных белков. В этот период реализуется стереотипная неспецифическая перестройка метаболизма для поддержания гомеостаза, заключающаяся в уменьшении потребления кислорода клетками, снижении интенсивности окислительного фосфорилирования, торможении биосинтеза метаболитов пластического обмена, активации свободнорадикальных процессов [3]. Подтверждено участие в механизмах раннего ИПреК эндогенного аденозина, его рецепторов и АТФ-зависимых K^+ -каналов.

Дефицит кислорода при состояниях гипоксии/ишемии требует максимальной мобилизации и напряжения потенциальных адаптивных возможностей организма. Прекодиционирование (тренировка организма к кислородной недостаточности) как физиологический метод повышения устойчивости к гипоксии сопровождается многогранными адаптивными изменениями на всех уровнях биологической организации [4]. Такие адаптивные изменения в различных тканях организма достоверно регистрируются в ранний период ПреК. Так, в экспериментальных исследованиях показано, что гипоксическое ПреК (гипоксическая тренировка) по сравнению с действием острой гипоксии стабилизирует соотношение лактата и пирувата (в результате, уменьшается лактатный ацидоз), содержание креатинфосфата и АТФ в головном мозге животных, величину энергетического заряда и уровень энергообеспечения. При этом гипоксическое ПреК сопровождается снижением содержания продуктов перекисного окисления липидов и повышением активности антиоксидантных систем в головном мозге по сравнению с действием острой гипоксии. Приведенные результаты метаболических изменений в головном мозге крыс при гипоксическом прекодиционировании свидетельствуют о перестройке энергетического обмена и активности антиоксидантных систем на адекватный для условий гипоксии режим функционирования [4].

Поздний период прекодиционирования (отсроченный, долгосрочной адаптации) развивается приблизительно через 24 часа после действия прекодиционных стимулов, длится до 48-72 часов и более. Поздний период ПреК является следствием синтеза белков *de novo* [40]. В основе позднего периода прекодиционирования лежит экспрессия определенных генов, синтез белков теплового шока и NO-синтазы. При этом уменьшается количество регулируемых генов, отвечающих за метаболизм, клеточный транспорт и сигнальную передачу. Защитные эффекты позднего периода прекодиционирования при ишемии, вероятно, опосредованы гиперпродукцией свободных радикалов кислорода и оксида азота, что подтверждается их отменой под действием сквенджеров кислородных радикалов и ингибиторов NO-синтазы [4]. АФК и эндогенный NO, возможно, выступают индукторами реакций долгосрочной адаптации к ишемии [30, 31]. Вместе с тем, признавая роль эндогенно образующегося оксида азота в адаптивных реакциях позднего периода прекодиционирования, отмечено, что он не является столь необходимым для реализации защитного эффекта раннего периода ПреК [4].

Заключение

Изучение механизмов формирования феномена прекодиционирования и его клиническое применение остаются актуальной медицинской проблемой. Феномен прекодиционирования по сути представляет собой способ физиологической тренировки к кислородной недостаточности и является перспективным научным направлением для формирования ишемической и гипоксической толерантности организма. ПреК позволяет эффективно адаптировать ткани организма к жизнедеятельности в условиях гипоксии/ишемии путем мобилизации эндогенных защитных ресурсов. Процесс адаптации организма в результате ПреК развивается этапно, выделяют три основных этапа – триггерный, сигнальный и эффекторный. На первом этапе в результате воздействия на ткани причинного фактора (гипоксии, ишемии) из клеток выделяются рецептор-зависимые и рецептор-независимые вещества-индукторы (триггеры), которые запускают реакции прекодиционирования. На следующем этапе под действием триггеров происходит активация медиаторов ферментативной природы (киназных путей), которые осуществляют внутриклеточную передачу сигнала к клеточным мишеням-эффекторам. В эффекторный этап ПреК происходит экспрессия генов тех белков, которые позволяют клеткам выжить в условиях гипоксии/ишемии. Многие эффекторные механизмы ПреК направлены на нормализацию функции митохондрий, например, активацию митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов, регуляцию проницаемости митохондриальных пор.

Эффективность физических форм ПреК (гипоксического и особенно ишемического) достаточно высока. Сегодня феномен ПреК уже используется в клинической практике. Однако, физический стимул, вызывающий прекодиционирование, сам по себе может оказать определенное негативное воздействие на ткани организма. Это имеет существенное значение, так как использование ПреК в клинической практике возможно только в случае безопасности воздействия

прекондиционных факторов. Поэтому в качестве альтернативы физических форм ПреК активно изучается возможность инициации феномена ПреК с помощью фармакологических средств.

Многообразие метаболических путей и регуляторных факторов, принимающих участие в реакциях адаптации организма к воздействию гипоксии и ишемии, позволяет выделить среди них триггерные и другие ключевые звенья. Что, в свою очередь, дает возможность воздействовать на них с помощью селективных экзогенных модуляторов, регулируя соответственно триггерный, сигнальный или эффекторный этапы preconditionирования. Огромный интерес в этом плане представляют такие клеточные мишени, как HIF-1 α , GSK-3 β , NO-синтаза, а также митохондриальные мишени. Такой подход к инициации и регуляции адаптивных реакций на воздействие гипоксии/ишемии с помощью фармакологических средств позволяет разрабатывать эффективные методы потенцирования физических форм preconditionирования, а возможно, и чисто фармакологического preconditionирования. Разработка эффективных схем ПреК существенно улучшит профилактику и лечение многих заболеваний, в генезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии.

Литература

1. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С., Шевелек А.Н. Феномен preconditionирования // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2013. – №4. – С. 199-207. [Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Kolesnikov V.S., Shevelek A.N. *Serdtsse: zhurnal dlya praktikuyushhikh vrachej*. Heart: Journal for practicing Doctors'. – 2013. – N4. – P. 199-207. (in Russian)]
2. Даниленко Л.М., Покровский М.В., Королев А.Е., Кочкаров В.И. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном preconditionировании // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – Т.22(93). – №12/2. – С. 15-18. [Danilenko L.M., Pokrovsky M.V., Korolev A.E., Kochkarov V.I. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya*. Bulletin of Belgorod state University. – 2010. – V.22(93). – N12/2. – P. 15-18. (in Russian)]
3. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб.: Изд-во Н-Л. – 2004. – 336 с. [Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Molekularnaja farmakologija antigipoksantov*. Molecular pharmacology of antihypoxants. – Saint Petersburg: N-L Publ., 2004. – 368 p. (in Russian)]
4. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. От идеи С.П. Боткина о «предвоздействии» до феномена preconditionирования. Перспективы применения феноменов ишемического и фармакологического preconditionирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №1. – С. 4-28. [Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews in Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2016. – V.14, N1. – P. 4-28. (in Russian)]
5. Иванов К.П. Критический обзор механизмов preconditionирования // Вестник РАМН. – 2013. – №4. – С. 58-62. [Ivanov K.P. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2013. – N4. – P. 58-62. (In Russian)]
6. Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Лямина Н.П. Ишемическое preconditionирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т.96, №4. – С. 104-108. [Karpova E.S., Kotel'nikova E.V., Lyamina N.P. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. Russian Journal of cardiology. – 2012. – V.96, N4. – P. 104-108. (In Russian)]
7. Левченкова О.С., Кулагин К.Н., Новиков В.Е. Церебропротективное действие фармакологического preconditionирования при ишемии головного мозга // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №2. – С. 15-21. [Levchenkova O.S., Kulagin K.N., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2017. – V.16, N2. – P. 15-21. (In Russian)]
8. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 133-143. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. Russian medico-biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov – 2014. – N2. – P. 133-143. (in Russian)]
9. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического preconditionирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №1. – С.16-24. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2016. – V.71, N1. – P.16-24. (In Russian)]
10. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Абрамова Е.С., Феоктистова Ж.А. Сигнальный механизм протективного эффекта комбинированного preconditionирования амтизолом и умеренной гипоксией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.164, №9. – С. 298-301. [Levchenkova

- O.S., Novikov V.E., Abramova E.S., Feoktistova ZH.A. *Bulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2017. – V.164, N9. – P. 298-301. (in Russian)]
11. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н. Комбинированное прекондиционирование с использованием тетра-(1-винилимидазол)кобальт дихлорида // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2017. – Т.15, №1. – С. 26-32. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Kulagin K.N. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2017. – V.15, N1 – P. 26-32. (in Russian)]
 12. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Понамарева Н.С. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического прекондиционирования на выживаемость животных и функциональную активность ЦНС при ишемии головного мозга // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2016. – Т.79, №6. – С. 3-8. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Kulagin K.N., Ponomareva N.S. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2016. – V.79, N6. – P. 3-8. (in Russian)]
 13. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Кулагин К.Н. Нейропротективное действие антиоксидантов и умеренной гипоксии в режиме комбинированного прекондиционирования при ишемии головного мозга // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2016. – Т.162, №8. – С. 173-177. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Parfenov E.A., Kulagin K.N. *Bulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2016. – V.162, N8. – P. 173-177. (in Russian)]
 14. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2012. – Т.10. – №3. – С. 3-12. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N3 – P. 3-12. (in Russian)]
 15. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
 16. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А. и др. Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование // *Общая реаниматология*. – 2012. – Т.8, №1. – С. 61-66. [Lihvancev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A. et al. *Obshchaya reanimatologiya*. General resuscitation. – 2012. – V.8, N1. – P. 61-66. (in Russian)]
 17. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции // *Патогенез*. – 2011. – Т.9, №3. – С. 4-14. [Luk'yanova L.D., Kirova YU.I., Sukoyan G.V. *Patogenez*. Pathogenesis. – 2011. – V.9, N3. – P. 4-14. (in Russian)]
 18. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В. и др. Гипоксическое прекондиционирование, как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2011. – Т.17, №3. – С. 27-36. [Maslov L.N., Lishmanov YU.B., Emel'yanova T.V. et al. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. Angiology and vascular surgery. – 2011. – V.17, N3. – P. 27-36. (in Russian)]
 19. Маслов Л.Н., Мрочек А.Г., Халиулин И.Г. и др. Перспективы применения агонистов аденозиновых и опиоидных рецепторов для предупреждения реперфузионных повреждений сердца. анализ экспериментальных и клинических данных // *Вестник РАМН*. – 2014. – №5-6. – С. 5-13. [Maslov L.N., Mrochek A.G., Haliulin I.G. et al. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2014. – N5-6. – P. 5-13. (In Russian)]
 20. Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К. и др. Активные формы кислорода - триггеры и медиаторы повышения устойчивости сердца к действию ишемии-реперфузии // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. – 2015. – Т.101, №1. – С. 3-24. [Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Podoksenov YU.K. et al. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. Russian Journal of physiology. I.M. Sechenov. – 2015. – V.101, N1. – P. 3-24. (In Russian)]
 21. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // *Психофармакология и биологическая наркологию*. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509. [Novikov V.E. *Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2007. – V.7, N2. – P. 1500-1509. (In Russian)]
 22. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]

23. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Эксперим. и клиническая фармакология. – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1998. – V.61, N2. – P. 65-68. (in Russian)]
24. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период прекодиционирования // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – Т.22(141), №20. – С. 130-134. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina. Farmaciya*. Bulletin of Belgorod state University. – 2012. – V.22(141), N20. – P. 130-134. (in Russian)]
25. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α) как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т.11, №2 – С. 8-16. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2013. – V.11, N2 – P. 8-16. (in Russian)]
26. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2013. – V.76, N5. – P. 37-47. (in Russian)]
27. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12. – №2. – С. 28–35. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N2 – P. 28-35. (in Russian)]
28. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – №5. – С.132-138. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki*. Bulletin of the Ural medical academic science. – 2014. – N5. – P. 132-138. (in Russian)]
29. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N2. – P. 48-54. (in Russian)]
30. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №4. – С. 13-21. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N4. – P. 13-21. (in Russian)]
31. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №1. – С. 14-22. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
32. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №4. – С. 35–41. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
33. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N3. – P. 13-19. (in Russian)]
34. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №2. – С. 13-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
35. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №1. – С. 29-36. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po*

- klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]
36. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Novikova A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2013. – V.12, N3. – P. 56-66. (in Russian)]
 37. Ратманова А. Прекодиционирование миокарда: естественные механизмы кардиопротекции в норме и патологии // *Medicine Review*. – 2008. – Т.3, №3. – С. 27-37. [Ratmanova A. *Medicine Review*. – 2013. – V.3, N3. – P. 27-37. (in Russian)]
 38. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В. Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического прекодиционирования // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – №3. – С. 3–10. [Samojlov M.O., Rybnikova E.A., Churilova A.V. *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya*. Pathological physiology and experimental therapy. – 2013. – N3. – P. 3-10. (in Russian)]
 39. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67. [Turgeneva L.B., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Patogenez*. Pathogenesis. – 2011. – V.9, N3. – P. 67. (in Russian)]
 40. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 1. // Вестник РАМН. – 2012. – №6. – С. 42-50. [SHlyahto E.V., Barancevich E.R., SHCHerbak N.S., Galagudza M.M. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2012. – N6. – P. 42-50. (In Russian)]
 41. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 2. // Вестник РАМН. – 2012. – №7. – С. 20-29. [SHlyahto E.V., Barancevich E.R., SHCHerbak N.S., Galagudza M.M. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2012. – N7. – P. 20-29. (In Russian)]
 42. Dave K.R., Lange-Asschenfeldt C., Raval A.P. et al. Ischemic preconditioning ameliorates excitotoxicity by shifting glutamate / gamma-aminobutyric acid release and biosynthesis // *Journal of Neuroscience Research*. – 2005. – V.82, N5. – P. 665-673.
 43. Juhaszova M., Zorov D.B., Kim S.H. et al. Glycogen syntase kinase3 mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore // *Journal of Clinical Investigation*. – 2004. – V.113, N11. – P. 1535-1549.
 44. Szewczyk A., Jarmuszkiewicz W., Kunz W.S. Critical Review Mitochondrial Potassium Channels // *Life*. – 2009. – V.61, N2. – P. 134-143.

Информация об авторах

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: novikov.farm@yandex.ru

Левченкова Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: levchenkova-o@yandex.ru

Пожилова Елена Васильевна – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena-pozh2008@yandex.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ***УДК 616-002.5***TUBERCULOSIS AS A GLOBAL HEALTH THREAT: GLOBAL AND REGIONAL EFFORTS TO CONTROL TUBERCULOSIS**© Ulrichs T.^{1,2}¹*Akkon-Hochschule für Humanwissenschaften, 36-38, Colditzstraße, 12099, Berlin, Germany*²*Koch-Metschnikow-Forum, Langenbeck-Virchow-Haus, 59, Luisenstraße, 10117, Berlin, Germany**Abstract*

Objection. To assess global epidemiological situation concerning tuberculosis infection as well as to assess global and regional efforts to fight TB.

Methods. Our study involved assessment of the current epidemiological situation concerning tuberculosis infection, factors that can aggravate its course as well as TB co-morbidities to provide an overview involving TB expert and politicians' activities at the global and regional level. In order to address current challenges of TB control and to join efforts to fight the disease, a series of symposia, conferences and meetings were organized in 2017, whose major contents and results as well as impacts on research and control issues in the TB field are presented in the following chapter

Results. The study involves such a global health problem as tuberculosis infection with a particular emphasis on multi-drug resistance and co-morbidities. In 1993, the World Health Organization declared TB as a global health emergency with two aggravating factors including increasing numbers of resistances per clinical isolate of *Mycobacterium tuberculosis* and increasing rates of multidrug resistant cases, and HIV-TB comorbidity. In our days, the WHO European Region is the only world region with increasing rates of new HIV infections.

Conclusion. To support joint activities of TB experts and politicians to fight the disease, a series of symposia, conferences and meetings were organized in 2017, whose major contents and results as well as impacts on research and control issues in the TB field are presented in the following article.

Keywords: tuberculosis, co-morbidity, Koch-Metschikov Forum, World Health Organization

ТУБЕРКУЛЕЗ КАК ГЛОБАЛЬНАЯ УГРОЗА: УСИЛИЯ ПО БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА МЕЖДУНАРОДНОМ И НАЦИОНАЛЬНОМ УРОВНЯХУльрихс Т.^{1,2}*Аккон-университет гуманитарных наук, Германия, 12099, Берлин, Гольдициттрассе, 36-38**Германо-Российский Форум им. Р.Коха и И.Мечникова, Лангенбек-Вирхов-Хаус, Германия, 10117, Берлин, Луизениттрассе, 59**Резюме*

Цель. Оценка глобальной эпидемиологической ситуации в отношении туберкулезной инфекции, а также в оценке глобальных и региональных усилий по борьбе с туберкулезом.

Методы. Исследование включало оценку текущей эпидемиологической ситуации, связанной с туберкулезной инфекцией, факторов, которые могут усугубить ее течение, а также сопутствующих заболеваний туберкулезом, чтобы предоставить обзор с участием экспертов по туберкулезу и деятельности политиков на глобальном и региональном уровне. Для решения текущих проблем борьбы с туберкулезом и объединения усилий в борьбе с ним в 2017 г. был организован ряд симпозиумов, конференций и совещаний, основное содержание и результаты которых, а также влияние на исследования и вопросы борьбы с туберкулезом представлены в следующей главе.

Результаты. Туберкулез сопровождает человечество в течение нескольких тысяч лет, становясь причиной значительного числа смертей от поколения к поколению. В высокоразвитых странах

Европы с 1990 г. туберкулез считается самым опасным заболеванием, характеризующимся отсутствием эффективного лечения. В 1993 г. Всемирная Организация здравоохранения объявила туберкулез как заболевание, потенциально угрожающее всему человечеству и требующее незамедлительных действий, при этом выделены два фактору, усугубляющих эпидемиологию туберкулеза, а именно, повышение числа случаев мультирезистентных форм туберкулеза, а также коморбидности, в частности ВИЧ-Туберкулез. В настоящее время только в Европейских странах наблюдается повышение числа случаев ВИЧ инфекции у больных туберкулезом.

Заключение. Для объединения усилий, направленных на борьбу с туберкулезом, ряд симпозиумов, конференций и встреч был проведен в 2017 г., цели и задачи которых, а также влияние на направления научных исследований и практическую деятельность представлены в данной публикации.

Ключевые слова: туберкулез, коморбидность, Форум им. Р. Коха и И.М. Мечникова, Всемирная Организация Здравоохранения

Introduction

Tuberculosis has accompanied mankind over millennia causing many deaths and accounting for the loss of many healthy life years from generation to generation. In industrializing countries of Europe since around 1900, tuberculosis has become the most prominent disease, and in the pre-antibiotic era, there was virtually no tool for a causative therapy (“therapeutic nihilism”). Then, with the development of effective anti-TB drugs in the time 1940s - 1960s, a combination therapy revealed to cure TB, and physicians, scientists and politicians counted on an eradication of TB within the next decade.

However, resistance against anti-TB antibiotics emerged and is now the major obstacle in efficiently control TB worldwide and especially in the WHO European Region. In fact, in 1993, WHO declared TB a global health emergency. Two developments aggravate the global TB problem in our days: 1) increasing numbers of resistances per clinical isolate of *Mycobacterium tuberculosis* and increasing rates of multidrug resistant cases, and 2) HIV-TB comorbidity, especially in countries of Sub-Saharan Africa. But also as an emerging epidemic in the successor states of the former Soviet Union in the WHO European Region. In our days, the WHO European Region is the only world region with increasing rates of new HIV infections.

The aim of the study was to assess global epidemiological situation concerning tuberculosis infection as well as to assess global and regional efforts to fight TB.

Methods

Our study involved assessment of the current epidemiological situation concerning tuberculosis infection, factors that can aggravate its course as well as TB co-morbidities to provide an overview involving TB expert and politicians’ activities at the global and regional level. In order to address current challenges of TB control and to join efforts to fight the disease, a series of symposia, conferences and meetings were organized in 2017, whose major contents and results as well as impacts on research and control issues in the TB field are presented in the following chapter. The reports cover the following symposia, conferences and meetings:

- 1) 11th Scientific Symposium of KMF and Akkon University on the occasion of World Tuberculosis Day 2017, Berlin, March 21 and 22;
- 2) Symposium of KMF and Central Tuberculosis Research Institute on immunological aspects of host pathogen interactions in human tuberculosis, Moscow, April 25 to 28;
- 3) Executive Board Meeting of the Stop TB Partnership, on the occasion of the G20 Health Ministers’ Conference, Berlin, May 14 and 15;
- 4) Tuberculosis Symposium of Koch-Metchnikov Forum, Akkon University and Free University of Berlin on the occasion of One Health Day 2017, Berlin, November 3rd;
- 5) First Global Ministerial Conference „Ending Tuberculosis in the Sustainable Development Era: Multisectoral Response” of WHO and the Russian Federation, Moscow, November 16 and 17.

The biggest challenge in fighting tuberculosis in the WHO-European Region is the fast growing rate of multidrug-resistant strains of *M. tuberculosis* in the region.

Multidrug-resistance, aggravated by an emerging HIV-epidemic in many of the successor states of the former Soviet Union, counteracts all efforts to efficiently control tuberculosis. Infact, we more and more lose control, and tuberculosis already gets virtually untreatable in some areas of our WHO-European

Region. Thus, the development of new drugs and novel vaccine candidates becomes more and more urgent.

To address these challenges, Koch Mechnikov Forum (KMF) and its partners in the Russian Federation initiated scientific collaborative projects in the fields of immunology, medical microbiology, epidemiology and public health. The first scientific partnership dates back to November 2001 and is still active: The characterization of host pathogen interactions in human tuberculous lung tissue is of great importance to better understand immunological processes that are correlated with protection against infection or disease. The Central Tuberculosis Research Institute in Moscow is specialized in dissecting human lung tissue and combine human and animal model approaches. Besides immunology, various projects with partners in St. Petersburg, Smolensk, Yekaterinburg, Toms and Novosibirsk aimed and still aim at addressing problems in TB diagnostics, in case notification and infection epidemiology. KMF and its partners developed a scientific network and a variety of publications.

As a platform for scientific exchange, the symposium on World Tuberculosis Day has been launched in March 2007. The first symposium was organized to prepare the Ministerial Forum on Tuberculosis in Berlin in October 2017 which then adopted the so-called Berlin Declaration on Tuberculosis (www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/68183/E90833.pdf). The symposia following the first year 2007 which also commemorated the 125th anniversary of Robert Koch's famous lecture "Ueber Tuberculose" each had a specific scientific focus:

- 2007 125th anniversary of Koch's lecture and preparation of the Ministerial Forum and the Berlin Declaration on Tuberculosis;
- 2008 Current research topics in diagnostics, therapy and prevention;
- 2009 Public health intervention in TB control;
- 2010 Exchange of expertise in TB control between Eastern Europe and South Africa;
- 2011 Childhood tuberculosis;
- 2012 Evaluation of progress made in TB control four years after the adoption of the Berlin Declaration on Tuberculosis;
- 2013 Public private partnerships in diagnostics, therapy and prevention of TB;
- 2014 HIV-TB-comorbidity in different WHO world regions;
- 2015 Public health interventions and vaccine development; in collaboration with Tuberculosis Vaccine Initiative, TBVI;
- 2016 TB and migration;
- 2017 MDR-TB in Eastern Europe;
- 2018 Political framework to end TB.

Today, Koch-Metchnikov TB symposia on the occasion of World Tuberculosis Day are well-organized scientific meetings with both interactions among TB experts and scientists as well as with representatives of politics, public private partnerships, and other decision makers including those from the World Health Organization.

Results and its discussion

In the context of these activities and their outcomes we should stress that the results of each year's TB Symposium are reported directly to the World Health Summit in Berlin (www.worldhealthsummit.org, WHS). In 2017, it was agreed that the political and scientific discussions will be continued in an own workshop in the upcoming World Health Summit 2018.

The paper of the parliamentarians of the Global TB Caucus was supported by KMF and Akkon University together with many other NGOs in the field of TB research and control. It was submitted to the German Federal Minister of Health, Hermann Gröhe, who hosted the health ministers' conference of G20 in May 2017.

In an open letter to the G20 member states, a consortium of many non-governmental and scientific organizations (among those the Koch-Metchnikov-Forum and the Akkon University for Human Sciences) that are active in TB research and control asked for a strong G20 statement on the necessity to strengthen efforts in fighting antimicrobial resistances and thus also TB.

All of these joint efforts finally resulted in highlighting MDR-TB as a major global health threat in the final document of the G20 Summit in Hamburg in July 2017 (www.g20germany.de/Content/EN/_Anlagen/G20/G20-leaders-declaration.pdf, page 9).

The 11th TB Symposium, 2017 as well as the workshop at the World Health Summit and various other meetings and conferences (among those the VI. Congress of Phthisiatrists in the Russian Federation)

prepared the First Global Ministerial Conference entitled “Ending Tuberculosis in the Sustainable Development Era: Multisectoral Response” in Moscow in November 2017.

First Global Ministerial Conference, Moscow, November 15 to 17, 2017, “Ending Tuberculosis in the Sustainable Development Era: Multisectoral Response” was of great both research and political significance. The first Global Ministerial conference (www.who.int/tb/endtb-sdg-ministerial-conference/en/) took place 10 years after the WHO European Ministerial Forum on TB (October 2007, which adopted the Berlin Declaration on Tuberculosis, see attachment 1) and was the attempt to widen the political support in fighting tuberculosis and thus reaching the sustainable development goals in this regard (SDG #3). The SDGs followed the millennium development goals in 2015 and combine environmental and developmental goals on the global level to be reached by 2030. Within SDG #3, the health issues are summarized, among which the fight against tuberculosis, HIV/AIDS and malaria plays an important role.

The Conference was opened by the General Director of WHO Tedros Ghebreyesus, by the regional director of the WHO European Region Zuzanna Jakab and the Russian Federal Minister of Health Veronika Skvortsova. President Vladimir Putin gave some welcome remarks and referred to the G20 Summit Declaration (see attachment 4), the long tradition of international collaboration in medicine and healthcare and stressed the necessity of such collaborations to reach the conference’s targets.

More than 1000 physicians, scientists, political decision makers and representatives of NGOs from over 100 countries participated in the Conference, among them 74 ministers. Koch-Mechnikov-Forum as a German non-governmental organization and the Akkon University of Human Sciences as a scientific institution active in the field of TB research were represented. The sessions and workshops were of high level quality, and the meeting with collaboration partners from other non-governmental organizations (e.g. FIND and TB Alliance), private companies (e.g. Otsuka) and partner universities and research institutes (e.g. North Western State Medical University, St. Petersburg; Central Tuberculosis Research Institute, Moscow) could be used to discuss the current joined projects and efforts in TB research.

At the end of the conference, the Moscow Declaration to End TB was adopted (www.who.int/tb/features_archive/Moscow_Declaration_to_End_TB_final_ENGLISH.pdf). The results of the Moscow Conference also form the basis for the High Level United Nations Meeting in New York in 2018, in which the global challenges of fighting TB will be discussed on the political level.

Conclusion

Both research and political efforts to fight TB are rather promising and demonstrate that TB experts as well as parliamentarians and governments of the world clearly realize global threats of tuberculosis and are aimed at joint efficient activities. The momentum of the political awareness of tuberculosis as a global health topic is used by Akkon University and Koch-Mechnikov-Forum by dedicating the 12th Scientific Symposium on the occasion of World Tuberculosis Day 2018 to the political framework necessary to efficiently organize global TB control efforts.

References

1. www.worldhealthsummit.org
2. www.g20germany.de/Content/EN/_Anlagen/G20/G20-leaders-declaration.pdf
3. www.who.int/tb/endtb-sdg-ministerial-conference/en/
4. www.who.int/tb/endtb-sdg-ministerial-conference/en/
5. www.who.int/tb/features_archive/Moscow_Declaration_to_End_TB_final_ENGLISH.pdf

Information about author

Ulrichs Timo – Doctor of medicine, professor, vice-president Germany Koch-Metschnikow-Forum. Germany. E-mail: timo.ulrichs@akkon-hochschule.de

Ульрихс Тимо – доктор медицинских наук, профессор Аккон-университета гуманитарных наук (Берлин), вице-президент Германно-Российского Форума им. Р.Коха и И.Мечникова. Германия. E-mail: timo.ulrichs@akkon-hochschule.de

УДК 616.366-002-089:616-001-092

ТЕЧЕНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ И НИЗКОГОРЬЯ

© Оморов Т.Б., Жолдошбеков Е.Ж., Авасов Б.А.

Кыргызская государственная медицинская академия им И.К. Ахунбаева, Кыргызская Республика, 720020, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92

Резюме

Цель. Изучение особенностей течения раневого процесса у больных, проживающих в условиях высокогорья и низкогорья, с использованием ультразвукового исследования (УЗИ) операционной раны после операции холецистэктомии.

Методика. Проведена эхоморфометрия ран после холецистэктомии у лиц, проживающих в условиях высокогорья (95 чел.) и низкогорья (54 чел.). Эхоморфометрию послеоперационных ран проводили аппаратом MEDISON в режиме реального времени на 1, 3, 5 или 6 сут. после холецистэктомии. Для оценки общесоматического статуса изучали лабораторные и клинические показатели (температуру тела, интенсивность болевого синдрома, количество койко-дней, наличие осложнений).

Результаты. Анализ течения послеоперационного периода у 3 групп больных с калькулезным холециститом показал, что послеоперационный период более гладко протекал у больных, проживающих в условиях низкогорья. У больных с высокогорья процент осложнений был достоверно выше (5,3%), а также отмечался более длительный период стационарного лечения по сравнению с больными из низкогорья (7,4±0,41 и 5,2±0,37 койко-дней соответственно).

Заключение. У лиц, проживающих в условиях высокогорья, в послеоперационном периоде чаще возникают раневые осложнения. Установлено, что показатели УЗИ являются достаточно информативным тестом для оценки течения раневого процесса.

Ключевые слова: желчный пузырь, холецистит, холецистэктомия, раневые осложнения, высокогорье, низкогорье

THE COURSE OF WOUND PROCESS AFTER CHOLECYSTECTOMY IN HIGH MOUNTAINS AND LOW MOUNTAINS

Omorov T.B., Zholdoshebekov E.Zh., Avasov B.A.

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva, 92, Akhunbaeva St., 720020, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract

Objective. Study of the features of the course of the wound process in patients living in high mountains and low mountains, using ultrasound (ultrasound) of the operating wound after the operation of cholecystectomy.

Methods. Echomorphometry of wounds after cholecystectomy in persons living in high mountains (95 people) and low mountains (54 people) was carried out. The echomorphometry of postoperative wounds was performed by the MEDISON device in real time for 1, 3, 5 or 6 days after cholecystectomy. Laboratory and clinical indicators (body temperature, intensity of pain syndrome, number of bed-days, complications) were studied to assess the overall status.

Results. Analysis of the course of the postoperative period in 3 groups of patients with calculous cholecystitis showed that the postoperative period was more smooth in patients living in low mountains. In patients with high altitude, the percentage of complications was significantly higher (5.3%), and a longer period of inpatient treatment was observed compared with patients from low mountains (7.4±0.41 and 5.2±0.37 hospital days, respectively).

Conclusion. In persons living in high mountain conditions, wound complications occur more often in the postoperative period. It has been established that ultrasound scores are a sufficiently informative test for assessing the course of the wound process.

Keywords: gall bladder, cholecystitis, cholecystectomy, wound complications, high mountains, low mountains

Введение

Одним из наиболее частых осложнений в абдоминальной хирургии являются раневые осложнения, особенно у оперированных по поводу деструктивных форм холецистита и аппендицита как наиболее часто встречающихся патологий. Возникновение раневых осложнений существенно влияет на продолжительность стационарного лечения. Многие исследователи отмечают, что несмотря на множество мер профилактики гнойно-воспалительных осложнений в абдоминальной хирургии, частота их колеблется от 8 до 38% [2, 6, 7], особенно у лиц пожилого и старческого возраста, что связано с наличием сопутствующих заболеваний и снижением иммунологической реактивности [2, 4].

В последние годы особое внимание уделяется выяснению особенностей течения ряда заболеваний в условиях высокогорья, в этом плане многие исследователи сообщают о течении сердечно-сосудистых, бронхолегочных заболеваний и о частоте онкологической патологии [1, 3, 5], в то время как выяснению особенностей течения раневого процесса у оперированных больных, остается не изученным, а решение этого вопроса имеет немаловажное значение. Однако, оценить этот процесс затруднительно, так как клинические проявления раневого осложнения включают повышение температуры, боли в ране, появление отека и гиперемии и это, как правило, указывает на возникшее уже нагноение раны, а чтобы выявить начальный этап воспаления, то для этого используют определение лейкоцитоза, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), перекисного окисления липидов (ПОЛ), но для их выполнения требуется время и неоднократное исследование. В этом плане более приемлемо использование УЗИ раны, которое можно выполнить многократно и получить объективные сведения о течении раневого процесса, но об этом исследовании у больных, проживающих в высокогорье и низкогорье в литературе не представлено.

Цель исследования – изучить течение раневого процесса после холецистэктомии, выполненной у больных, проживающих в условиях высокогорья и низкогорья, с использованием УЗИ операционной раны.

Методика

Под наблюдением находилось 149 больных, оперированных по поводу острого флегмонозного калькулезного холецистита (диагноз подтвержден гистологическим исследованием) – 108 женщин (72,5%) и 41 мужчин (27,5%). Возраст колебался от 28 до 73 лет. В процессе лечения были сформированы 3 группы: 1-ю составили 54 больных, проживающих в условиях низкогорья (г. Бишкек, 760 м над уровнем моря). Всем выполнена холецистэктомия из доступа в правом подреберье по Федорову из минидоступа (5-6 см). 2-ю группу составили 57 больных, проживающих в условиях высокогорья (г. Нарын, 2000 м над уровнем моря), и там же оперированных из подреберного доступа, но длина доступа 8-10 см. В 3-ю группу включены 38 больных, которые ранее проживали в условиях высокогорья, а последние 1,5-2 года проживают в низкогорье и оперированы по поводу острого флегмонозного холецистита в г. Бишкек с применением минидоступа. Исследования выполняли аппаратом MEDISON в режиме реального времени. Зону инфильтрации раны определяли в см.

В обследовании всех 3-х групп, помимо общего анализа крови и мочи, определения печеночных и почечных тестов, использовано ультразвуковое исследование при поступлении для определения характера заболевания, а в послеоперационном периоде – для оценки течения раневого процесса.

Всем больным операция выполнена под эндотрахеальным обезболиванием, а с целью профилактики воспалительных осложнений назначали антибиотики (ампициллин или цефазолин) на протяжении 4-5 сут. УЗИ раны выполняли на 1, 3, 5 или 6 сут., а при необходимости и в более поздние сроки.

Распределяя больных на 3 группы, нами преследовалась цель сравнить показатели эхоморфометрии между больными, проживающими в условиях высокогорья и низкогорья (1-я и 2-я группы), а в 3-ю группу включили больных, которые ранее проживали в условиях высокогорья, чтобы отметить есть ли особенности при сравнении их показателей с данными, полученными в условиях высокогорья. Специально к исследованию были отобраны больные, у которых имела место лишь флегмонозная форма холецистита с однотипной операцией – холецистэктомия, чтобы исключить влияние других форм холецистита на течение раневого процесса.

Статистическая обработка результатов проведена методами вариационной статистики. Определяли среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение (σ), среднюю ошибку средней арифметической (m). Для сравнения количественных величин в группе больных и

контрольной использовали коэффициент Стьюдента (t). Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Несмотря на то, что причины развития и патогенетических механизмов заживления ран достаточно разработаны отечественными и зарубежными учеными, до настоящего времени остаются не изученными вопросы особенностей их формирования в определённых климатических условиях. Кроме того, весьма разнятся и данные о влиянии различных климатогеографических факторов на процесс заживления ран, их сроки, а также интенсивность иммунных ответов [2, 4]. Учитывая вышесказанное, нами была предпринята попытка изучить особенности заживления послеоперационных ран у жителей различных климатогеографических районов нашей страны. За основу исследования мы выбрали больных, перенесших операцию холецистэктомии по поводу острого калькулезного холецистита.

В послеоперационном периоде зона инфильтрации в области операционной раны была почти одинаковой во всех 3-х группах (табл. 1).

Таблица 1. Показатели эхоморфометрии ран 3-х групп больных после холецистэктомии

Группы обследованных	Показатели (в см) в сроки:		
	1сут.	3сут.	5-6сут.
Проживающие в низкогорье, $n=54$, $M_1 \pm m_1$	$2,6 \pm 0,11$	$2,8 \pm 0,09$	$1,9 \pm 0,07$
Проживающие в высокогорье, $n=57$, $M_2 \pm m_2$	$2,5 \pm 0,18$	$3,3 \pm 0,12$	$2,9 \pm 0,12$
$P -$ степень достоверности $M_1 - M_2$	$>0,05$	$<0,01$	$<0,01$
Ранее проживали в высокогорье, $n=38$, $M_3 \pm m_3$	$2,5 \pm 0,13$	$3,1 \pm 0,07$	$2,4 \pm 0,07$
$P - M_1 - M_3$	$>0,05$	$<0,05$	$<0,01$
$P - M_2 - M_3$	$>0,05$	$>0,05$	$<0,01$

Небольшие колебания в показателях эхоморфометрии в 1-е сут. не носили достоверных различий.

На 3 сут. во всех 3-х группах наблюдалось увеличение зоны инфильтрации, особенно у больных, проживающих в условиях высокогорья, но и у больных, которые в данное время проживали в условиях низкогорья, показатели эхоморфометрии были существенно выше в сравнении с низкогорцами (соответственно $3,1 \pm 0,07$ и $2,9 \pm 0,09$ см).

На 5-6 сут. у больных, проживающих в низкогорье, отмечена тенденция к снижению показателей эхоморфометрии. Из 54-х больных в этот срок лишь у 5-ти отмечено увеличение зоны инфильтрации, что послужило основанием для ревизии раны и усиления противовоспалительной терапии (к лечению добавлен метронидазол по 100 мл 2 раза в сут. внутривенно капельно). Этим мер оказалось достаточно, чтобы предотвратить прогрессирование воспалительного процесса. Лишь у одного возникло частичное нагноение раны (1,8%).

Из 57-и оперированных, проживающих в условиях высокогорья наряду с увеличением зоны инфильтрации на 3 сут. показатель эхоморфометрии раны на 5 и 6 сут. достоверно не отличался от показателя, полученного на 3 сут., из 57-и больных в этот срок у 6-ти было существенное увеличение зоны инфильтрации, что так же послужило для нас показанием для ревизии раны и усиления противовоспалительной терапии. К концу наблюдения у троих из них возникло все же нагноение раны (5,3%).

Из 38 больных, которые ранее проживали в условиях высокогорья, а по поводу острого холецистита они были оперированы было установлено, что показатель эхоморфометрии через 1 сут. после операции был таким же, как у двух предыдущих групп, а на 3-и сут. он увеличился, но достоверно отличался от показателя низкогорцев и приближался к уровню лиц, проживающих в высокогорье.

На 5-6 сут. у больных этой группы отмечено уменьшение зоны инфильтрации, но оно не достигало показателя низкогорцев. В этот срок существенное увеличение зоны инфильтрации было отмечено у 7 больных, но выполненная ревизия раны и усиление противовоспалительной терапии позволили предотвратить прогрессирование процесса, и лишь у одного больного возникло нагноение раны (2,6%). В этих 3-х группах больных были прослежены и клинические показатели (табл. 2).

Таблица 2. Клинические показатели 3-х групп больных после холецистэктомии

Показатели	Низкогорцы, M ₁ ±m ₁	Высокогорцы, M ₂ ±m ₂	Ранее проживавшие в высокогорье M ₃ ±m ₃	P
Нормализация температуры, сут.	2,4±0,14	3,2±0,11	2,9±0,09	M ₁ -M ₂ <0,001 M ₂ -M ₃ <0,05
Исчезновение болевого синдрома, сут.	2,1±0,11	3,1±0,12	2,3±0,13	M ₁ -M ₂ <0,01 M ₂ -M ₃ <0,01
Частота осложнений, %	1,8%	5,3%	2,6%	M ₁ -M ₂ <0,05 M ₂ -M ₃ <0,05
Среднее пребывание в стационаре, сут.	5,2±0,37	7,4±0,41	5,6±0,31	M ₁ -M ₂ <0,01 M ₂ -M ₃ <0,05

Анализ клинических показателей показал, что нормализация температуры наступает быстрее у низкогорцев и быстрее исчезает болевой синдром. Среднее пребывание в стационаре меньше у низкогорцев и выше у оперированных в высокогорье. Раневые осложнения чаще возникали у высокогорцев в сравнении с другими группами больных.

Наши наблюдения показали, что у больных, проживающих в условиях высокогорья раневой процесс протекает более сложно в сравнении с низкогорцами, что очевидно связано с длительной гипоксией, низкой влажностью и низкими температурами. Поскольку большая часть нашей страны географически расположена в высокогорных районах, возможно определенная гипоксия и гиперинсоляция способствуют более длительному периоду заживления ран. Пребывание высокогорцев в условиях низкогорья в течение 1,5-2 лет еще недостаточно для адаптации.

Результаты наших исследований показали, что УЗИ является простым, доступным и в тоже время объективным методом оценки течения раневого процесса. Своевременное выявление зон инфильтрации в области послеоперационной раны и своевременная, адекватная их ликвидация позволяют улучшить результаты лечения.

Выводы

1. УЗИ позволяет оценить течение раневого процесса и выявить риск возникновения раневых осложнений.
2. Усиление зоны инфильтрации на 5 сут. после операции является показанием для выполнения ревизии раны и усиления противовоспалительных мер.
3. У лиц, проживающих в условиях высокогорья, чаще имеет место риск возникновения раневых осложнений.

Литература (references)

1. Бримкулов, Н.Н. Тренды вентиляционных сдвигов при ХОБЛ в условиях высокогорья // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т.4, №3. – С. 34-37. [Brimkulov, N.N. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. – 2011. – Т.4, N3. – P. 34-37. (in Russian)]
2. Ерюхин, И.А. Хирургическая инфекция: новый уровень познаний и новые проблемы // Инфекция в хирургии. – 2013. – №1. – С. 2-7. [Eryukhin, I.A. *Infektsiya v khirurgii*. Infection in surgery. – 2013. – N1. – P. 2-7. (in Russian)]
3. Миррахимов, М.М. Сердечно-сосудистая система в условиях высокогорья. – М.: Медицина. – 1968. – 157с. [Mirrakhimov, M.M. *Serdechno-sosudistaya sistema v usloviyakh vysokogor'ya*. Cardiovascular system in high mountains. – Moscow: Medicine, 1968. – 157 p. (in Russian)]
4. Халилов, М.А. Опыт использования локальной иммунокоррекции в лечении гнойных ран // Медицинская иммунология. – 2010. – Т.12, №3. – С. 227-234. [Khalilov, M.A. *Meditsinskaya immunologiya*. Medical immunology. – 2010. – Т.12, N3. – P. 227-234. (in Russian)]

5. Шофакирова, П.Р. Особенности распространения злокачественных новообразований в горных условиях Таджикистана и Кыргызстана // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Бишкек. – 2009. – 17с. [Shofakirova, P.R. *Osobennosti rasprostraneniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy v gornyykh usloviyakh Tadzhikistana i Kyrgyzstana (kand. dis.)*. Features of the spread of malignant neoplasms in the mountainous conditions of Tajikistan and Kyrgyzstan (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Bishkek, 2009. – 17 p. (in Russian)]

Информация об авторах

Оморов Талантбек Бактыбекович – ассистент кафедры факультетской хирургии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. E-mail: avasov_bakyt@mail.ru

Жолдошбеков Есенгельди Жолдошбекович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. E-mail: docent-68@mail.ru

Авасов Бакыт Артисбекович – доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. E-mail: avasov_bakyt@mail.ru

УДК 616.381-007.43-089:616.381-072.1

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ НЕНАТЯЖНАЯ ПЛАСТИКА БРЮШНОЙ СТЕНКИ ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖАХ

© Некрасов А.Ю., Истомин Н.П., Величко Е.А.

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства, Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91

Резюме

Цель. Изучить результаты эндовидеохирургических герниопластик у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами.

Методика. Проведен анализ 83 лапароскопических герниопластик послеоперационных грыж с 2012 по 2016 гг. Лапароскопическая герниопластика выполнялась 2 способами. 1-й способ: выполняли П-образное рассечение и отсепаровку париетальной брюшины, после чего в предбрюшинном пространстве устанавливался полипропиленовый имплантат, который подшивался при помощи иглы Endoclose к передней брюшной стенке изнутри с завязыванием узлов над апоневрозом. Потом непрерывным швом над сеткой восстанавливали целостность брюшины. 2-й способ – лапароскопическая герниопластика IPOM.

Результаты. Длительность болевого синдрома оценивалась при помощи шкалы ВАШ. В послеоперационном периоде после лапароскопической герниопластики болевой синдром в среднем составил $5,5 \pm 0,9$ сут., что связано с размером операционной раны, после лапароскопической герниопластики IPOM боли в области послеоперационной раны сохранялись $3,2 \pm 1,1$ сут. ($p=0,031$). Продолжительность лапароскопической герниопластики составила $84,2 \pm 3,3$ мин., лапароскопической герниопластики IPOM $54,7 \pm 3,7$ мин. ($p=0,033$). В группе, где использована лапароскопическая герниопластика послеоперационные осложнения выявлены у 2 (5%) пациентов. В группе, где пациентам выполнена лапароскопическая герниопластика IPOM, послеоперационных осложнений выявлено не было. Продолжительность госпитализации составила $5,4 \pm 1,2$ сут. после лапароскопической герниопластики и $3,1 \pm 1,3$ сут. после лапароскопической герниопластики IPOM ($p=0,028$). После лапароскопической герниопластики IPOM выявлен рецидив грыжи у одного (2,3%) пациента. Рецидивов вентральных грыж после лапароскопической герниопластики не отмечено.

Заключение. Выполнение лапароскопической герниопластики IPOM предпочтительнее у пациентов с послеоперационными грыжами, так как она занимает меньше времени на фиксацию сетчатого протеза, менее сложная в исполнении, но имеет один недостаток – дороговизна комбинированной сетки и степлера. Лапароскопическую герниопластику не целесообразно использовать при размерах грыжевых ворот W 3-4 и рецидивных грыжах, у таких пациентов целесообразно использование лапароскопической герниопластики IPOM.

Ключевые слова: лапароскопическая герниопластика, лапароскопическая герниопластика IPOM, послеоперационная вентральная грыжа, техника герниопластики, ненапряжения герниопластика

LAPAROSCOPIC TENSION-FREE PLASTY OF ABDOMINAL WALL WITH POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS

Nekrasov A. Y., Istomin N.P., Velichko E. A.

Institute of Improvement of professional skill of Federal Medico-Biological Agency, 91, Volokolamskoje shosse, 125371, Moscow, Russia

Abstract

Objective. The aim of the study was to examine the outcome of assisted surgery hernioplasty in patients with postoperative ventral hernias.

Methods. An analysis of 83 laparoscopic hernioplasty of incisional hernias performed 2012 to 2016 was conducted. Laparoscopic hernioplasty was performed in 2 ways. First method: U-shaped incision and separation of the parietal peritoneum, after which in the preperitoneal space polypropylene implant was set, which was sutured using the Endoclose needle to the anterior abdominal wall from the inside by tying the knots over the aponeurosis. Then a continuous suture over the mesh restored the integrity of the peritoneum. The second method was laparoscopic IPOM hernioplasty.

Results. Pain syndrome duration was assessed using the VAS scale. In the postoperative period after laparoscopic hernioplasty, the pain syndrome persisted for 5.5 ± 1.2 days on an average, which is related to the size of the wound. Following laparoscopic IPOM hernioplasty the pain in the postoperative wound persisted for 3.2 ± 1.3 days ($p=0.031$). The duration of laparoscopic hernioplasty was 84.2 ± 3.3 minutes, that of laparoscopic IPOM hernioplasty – $54.7 \pm 3,7$ min ($p=0.033$). In the group where laparoscopic hernioplasty was performed, postoperative complications were detected in 2 (5%) patients. In the group where the patients underwent laparoscopic IPOM hernioplasty, postoperative complications were not identified. The duration of hospitalization was 5.4 ± 0.9 days following laparoscopic hernioplasty and 3.1 ± 1.1 days following laparoscopic IPOM hernioplasty ($p=0.028$). After laparoscopic IPOM hernioplasty the recurrence of hernia was diagnosed in one (2.3%) of patient. The recurrence of ventral hernia after laparoscopic hernioplasty were not diagnosed.

Conclusion. The laparoscopic IPOM hernioplasty is preferable in patients with incisional hernias, as it takes less time to fix the mesh prosthesis, moreover, the procedure is less difficult to perform, but has one drawback – high cost of composite mesh and staples. Laparoscopic hernioplasty is not advisable when the size of the hernial orifice is W 3-4 or in case of recurrent hernias. In these patients it is appropriate to use laparoscopic IPOM hernioplasty.

Keywords: laparoscopic hernioplasty, laparoscopic hernioplasty IPOM, postoperative hernia, hernioplasty technique, tension free hernia repair

Введение

По статистическим данным от 2 до 15% процентов всех лапаротомий осложняются развитием послеоперационных вентральных грыж [1-3]. С ежегодным увеличением количества хирургических вмешательств по поводу различных заболеваний органов брюшной полости растет и число пациентов с послеоперационными и рецидивными грыжами [4, 5]. Предложено большое количество способов операций при грыжах, большинство которых представляет пластику собственными тканями. Однако, все эти методы не удовлетворяют хирургов из-за большого количества рецидивов, в 10-60% случаев, вследствие выраженного натяжения тканей передней брюшной стенки, высокого внутрибрюшного давления, приводящего к нарушению микроциркуляции по линии шва [6, 7].

Аутопластические методы не всегда позволяют устранить обширный грыжевой дефект не только из-за дефицита тканей, но и из-за большого риска возникновения респираторно-циркуляторных расстройств в раннем послеоперационном периоде вследствие повышения внутрибрюшного давления в ответ на перемещение содержимого грыжевого мешка в брюшную полость и уменьшением объема последней [2, 8]. В последнее десятилетие для закрытия дефектов брюшной стенки при послеоперационной вентральной грыже стали широко использовать синтетические материалы, что позволило гарантировать благоприятный исход операции, улучшить качество жизни в отдаленные сроки. Использование синтетических материалов с применением не натяжных способов пластики позволило сократить количество рецидивов [4, 9].

Лапароскопическая хирургия открывает новые возможности в лечении пациентов с послеоперационными грыжами. Появились методики внутрибрюшной фиксации протеза с помощью лапароскопической техники, что позволило практически полностью нивелировать раневые осложнения, сократить сроки послеоперационного пребывания в стационаре [1, 10].

В настоящее время сохраняются нерешенные вопросы лапароскопической герниопластики: рациональный выбор имплантата, методика размещения и фиксации эндопротеза, проблема отграничения эксплантата от органов брюшной полости, определение показаний и противопоказаний к данному виду пластики. Поэтому хирургическое лечение вентральных грыж остается актуальным в настоящее время и требует дальнейшего изучения [3].

Цель – изучить результаты эндовидеохирургических герниопластик пациентов с послеоперационными вентральными грыжами.

Методика

Проведен анализ 83 лапароскопических герниопластик послеоперационных грыж с 2012 по 2016 гг. Была использована классификация SWR, разработанная J. Chevrel и A. Rath (1999) [4]: S – локализация (срединная грыжа – M, боковая – L и сочетанная – ML); W – ширина грыжевых ворот (W1 – до 5 см, W2 – от 5 до 10 см, W3 – от 10 до 15 см, W4 – более 15 см); R – наличие рецидива и кратность его возникновения (R1, R2, R3 и т.д.). По классификации SWR пациенты были

распределены следующим образом: по локализации М – 59 (71,1%), L – 24 (28,9%) пациента; по ширине грыжевых ворот: W1 – 18 (21,6%) пациентов, W2 – 40 (48,2%), W3 – 25 (30,1%) пациентов; по частоте рецидива: R1 – 19 (22,8%), R2 – 5 (6,1%) пациентов.

Среди обследуемых мужчин было 24 (28,9%), женщин – 59 (71,1%). Средний возраст пациентов составил 51±6,8 лет. По возрастному составу, индексу массы тела, наличию сопутствующей патологии, локализации, размерам и площади грыжевого дефекта обе группы пациентов статистически существенно не отличались (табл.).

Таблица. Распределение больных, перенесших лапароскопическую герниопластику, по возрасту, массе тела и в зависимости от сопутствующей патологии

Возраст	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=43)	p
31-40 лет	3 (7,5%)	5 (11,6%)	0,012
41-50 лет	15(37,5%)	16 (37,2%)	0,017
51-60 лет	16 (40%)	18 (41,8%)	0,027
61-70 лет	6 (19,5%)	5 (11,6%)	0,021
Масса тела	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=43)	p
25-29,9 (избыточная масса тела)	11 (27,5%)	12 (27,9%)	0,018
30-34,9 (ожирение 1 ст.)	26 (60,4%)	28 (65,1%)	0,024
35-39,9 (ожирение 2 ст.)	3 (6,9%)	3 (6,9%)	0,019
Сопутствующая патология	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=43)	p
Артериальная гипертензия	26 (60%)	24 (55,8%)	0,021
Сахарный диабет	6 (15%)	8 (18,6%)	0,016
Хронический бронхит	2 (5%)	3 (6,9%)	0,022
Хронический гастрит	6 (15%)	8 (18,6%)	0,029

При выполнении лапароскопической герниопластики использовали полипропиленовую и композитную сетку. Лапароскопическая герниопластика выполнялась 2 способами. 1-й способ: после осмотра брюшной полости, выполняли адгезиолизис и выделяли грыжевые ворота. Далее выполняли П-образное рассечение и отсепаровку париетальной брюшины, после чего в предбрюшинном пространстве устанавливался полипропиленовый имплантат. Сетчатый имплантат подшивался при помощи иглы Endoclose (Covidien, USA) к передней брюшной стенке изнутри с завязыванием узлов над апоневрозом, расстояние между швами не более 2 см. Для этого использовали нерассасывающуюся монофиламентную нить 1/0, затем непрерывным швом над сеткой, восстанавливали целостность брюшины.

2-й способ – лапароскопическая герниопластика IPOM: после адгезиолизиса и выделения грыжевых ворот в брюшную полость проводили композитную сетку и фиксировали ее герниостеплером Abstack (Covidien, USA) (с рассасывающимися фиксаторами).

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета SAS 9.3. Количественные данные суммированы с использованием средней, стандартного отклонения, медианы, минимальных и максимальных величин, качественные данные – по частоте и проценту. При нормальном распределении использовался двухвыборочный двусторонний t-тест; при распределении, отличающемся от нормального, применялся двусторонний тест Манна-Уитни. Для оценки различий в частоте наступления событий использовались тесты хи-квадрат с поправкой Йейтса, в случае его неприменимости двусторонний точный тест Фишера. Данные представлены как среднее стандартное отклонение (±), различия считались достоверными при 5% уровне значимости.

Результаты исследования

В группе, где выполнялась лапароскопическая герниопластика (n=40), пациенты были распределены по классификации SWR: М – 29 (72,5%), L – 11 (27,5%) пациентов; W1 – 16 (40%) пациентов, W2 – 20 (50%), W3 – 4 (10%) пациента; R1 – 10 (21,7%) пациентов. Среди пациентов мужчин было 16 (15%), женщин – 24 (85%). В группе, где выполнялась лапароскопическая герниопластика IPOM (n=43), пациенты были распределены следующим образом: М – 30 (69,7%), L – 13 (30,2%) пациентов; W1 – 2 (4,6%) пациента, W2 – 20 (46,5%), W3 – 21 (48,2%) пациент; R1 – 9 (20,9%), R2 – 5 (11,6%) пациентов. Мужчин было 8 (18,8%), женщин – 35 (81,2%).

При сравнительной оценке динамики лабораторных показателей у пациентов, перенесших лапароскопическую герниопластику и лапароскопическую герниопластику IPOM, отмечается одинаковая тенденция к их нормализации. У всех больных после операции отмечено повышение температуры тела. В 1-й группе гипертермия в 1-е сут. после операции отмечалась температура на уровне $37,3 \pm 0,3^\circ\text{C}$, 2-й группе – $37,1 \pm 0,2^\circ\text{C}$. На 3-и сут. температура нормализовалась в обеих группах ($p=0,021$). Из лабораторных показателей анализировали уровень лейкоцитов в периферической крови. В анализах крови в 1-е сут. после операции у пациентов 1-й группы количество лейкоцитов составило $10,1 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$, 2-й группы – $9,1 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$. На 3-е сут. наблюдалась нормализация количества лейкоцитов – $7,8 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$, и $6,8 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p=0,018$).

В исследовании оценивались сроки активизации после оперативного вмешательства (вставание с постели, ходьба по палате) и начала приема пищи. В 1-й группе эти показатели были в пределах $9,1 \pm 1,6$ ч. после операции, во 2-й группе $8,2 \pm 1,3$ ч. ($p=0,022$). Длительность болевого синдрома оценивалась при помощи шкалы ВАШ. В послеоперационном периоде после лапароскопической герниопластики болевой синдром в среднем составил $5,5 \pm 1,2$ сут., что связано с размером операционной раны, после лапароскопической герниопластики IPOM боли в области послеоперационной раны сохранялись $3,2 \pm 1,3$ сут. ($p=0,031$). Продолжительность лапароскопической герниопластики составила $84,2 \pm 8,3$ мин., лапароскопической герниопластики IPOM $64,7 \pm 7,7$ мин. ($p=0,033$). Длительность лапароскопической герниопластики связана с необходимостью выделения и восстановления целостности брюшины, фиксации сетки. Болевой синдром на 1-е сут. после операции в 1-й группе составил $6,3 \pm 1,3$ балла, 2-й группе $5,1 \pm 0,8$ балла. В последующем болевой синдром у больных интенсивно снижался и к 3-м суткам составил $2,9 \pm 0,6$ балла в 1-й группе и $1,1 \pm 0,2$ балла во 2-й ($p=0,032$).

В группе, где использовалась лапароскопическая герниопластика послеоперационные осложнения выявлены у 2 (5%) пациентов. Предбрюшинная серома выявлена у одного (2,5%) пациента, проведена пункция под контролем УЗИ, после чего наступило выздоровление. У одного пациента (2,5%) возник инфильтрат в проекции грыжевых ворот, по поводу чего проводилась антибиотикотерапия и магнитотерапия (выздоровление). В группе, где пациентам выполнена лапароскопическая герниопластика IPOM, послеоперационных осложнений выявлено не было. Продолжительность госпитализации составила $5,4 \pm 1,2$ сут. после лапароскопической герниопластики и $3,1 \pm 1,3$ сут. после лапароскопической герниопластики IPOM ($p=0,028$).

После лапароскопической герниопластики IPOM выявлен рецидив грыжи у одного (2,3%) пациента через 8 мес. после операции, произведена повторная лапароскопическая герниопластика IPOM сеткой большего размера (20×15 см), при ревизии предыдущей сетки выявлено ее сморщивание. Рецидивов вентральных грыж после лапароскопической герниопластики не отмечено.

Обсуждение результатов исследования

Среди недостатков лапароскопического метода выделяют: высокую стоимость оборудования, необходимость специальной подготовки хирургов, состояние пациента, позволяющее поддерживать напряженный карбоксиперитонеум длительное время [4, 10]. Данные литературы свидетельствуют о том, что использование лапароскопических методов при лечении грыж больших размеров (W2 – 3) не всегда является адекватным [1, 5], а при лечении больших грыж (W4) целесообразно использовать лапаротомные методы герниопластики. По итогам исследования более 70% пациентов имели размеры грыж более 8 см в диаметре: W2 – 40 (48,2%), W3 – 25 (30,1%) пациентов. По данным некоторых авторов [6, 9], для лапароскопической герниопластики используют композитную сетку со специальным покрытием, которое предотвращает сращение сетчатого трансплантата с петлями кишечника. Сетку фиксируют к передней брюшной стенке с помощью спиральных рассасывающихся фиксаторов. Однако цены на эти сетки достаточно высоки. Для решения этих проблем и снижения стоимости операции использовали следующую методику: использовали полипропиленовую сетку и фиксировали транспоневротическими швами к передней брюшной стенке, после чего производили перитонизацию имплантата.

Анализ литературы свидетельствует о том, что лапароскопическая герниопластика длительная процедура, и связано это с техническими особенностями выполнения именно лапароскопического этапа [7]. Время выполнения лапароскопической герниопластики и лапароскопической герниопластики IPOM в данном исследовании не превышало 90 мин. Исходя из литературных данных, болевой синдром после лапароскопической герниопластики заметно ниже, чем при традиционной герниопластике [7, 10]. Полученные результаты подтверждают, что интенсивность и

продолжительность болевого синдрома, которую оценивали с помощью общепринятой визуально-аналоговой шкалы боли, не выражены при лапароскопических операциях. В некоторых источниках сообщается, что продолжительность нахождения пациента в стационаре составляет от 1 до 11 сут. при лапароскопической герниопластике. Анализ результатов исследования свидетельствует, что стационарное лечение пациентов после лапароскопической герниопластики и лапароскопической герниопластики IPOM не превышало 5 к/д [8]. Также имеются сведения, что частота развития осложнений после лапароскопической герниопластики варьирует от 2 до 26% [6]. В исследовании этот показатель составил 2,4%. По данным литературы, частота рецидивов заболевания составляет от 0 до 17% [4, 10]. В исследовании – у одного пациента (1,2%).

Заключение

Таким образом, на основании анализа результатов проведенных исследований, мы можем констатировать, что эндовидеохирургическая герниопластика послеоперационных вентральных грыж обладает клинической эффективностью, а также имеет ряд существенных медико-экономических и социальных преимуществ (сокращение койко-дня, быстрая реабилитация). Выполнение лапароскопической герниопластики IPOM предпочтительнее у пациентов с послеоперационными грыжами, так как она занимает меньше времени на фиксацию сетчатого протеза, менее сложная в исполнении, но имеет один недостаток – дороговизна композитной сетки и степлера. Лапароскопическую герниопластику не целесообразно использовать при размерах грыжевых ворот W 3-4 и рецидивных грыжах, у таких пациентов целесообразно использование лапароскопической герниопластики IPOM.

Литература (references)

1. Ahonen-Siirtola M., Rautio T., Ward J. Complications in Laparoscopic Versus Open Incisional Ventral Hernia Repair. A Retrospective Comparative Study // World Journal of Surgery. – 2015 – V.39(12). – P. 2872-2877.
2. Caruso F, Ciccamesse F, Cesana G. Massive Incisional Hernia Repair with Parietex: Monocentric Analysis on 500 Cases Treated with a Laparoscopic Approach // Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. – 2017. – V.27(4). – P. 388-392.
3. Chelala E., Baraké H., Estievenart J. Long-term outcomes of 1326 laparoscopic incisional and ventral hernia repair with the routine suturing concept: a single institution experience // Hernia. – 2016. – V.20. – P. 101-110.
4. Chevrel J. P. Classification of incisional hernias of the abdominal wall // Hernia. – 2000. – V.4. – P. 7-11.
5. Klein F., Ospina C., Rudolph B. Formation of a chronic pain syndrome due to mesh shrinkage after laparoscopic intraperitoneal onlay mesh (IPOM) // Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques. – 2012. – V.22. – P.288-290.
6. Kouhia S., Vironen J., Hakala T.. Open Mesh Repair for Inguinal Hernia is Safer than Laparoscopic Repair or Open Non-mesh Repair: A Nationwide Registry Study of Complications // World Journal of Surgery. – 2015. – V.39(8). – P. 1878-1884.
7. Light D., Bawa S. Trans-fascial closure in laparoscopic ventral hernia repair // Surgical Endoscopy. – 2016. – V.30(12). – P. 5228-5231.
8. Mercoli H., Tzedakis S., D'Urso A. Postoperative complications as an independent risk factor for recurrence after laparoscopic ventral hernia repair: a prospective study of 417 patients with long-term follow-up // Surgical Endoscopy. – 2017. – V.31. – P.1469-1477.
9. Patterson T., Currie P., Patterson S. Systematic review and meta-analysis of the post-operative adverse effects associated with mosquito net mesh in comparison to commercial hernia mesh for inguinal hernia repair in low income countries // Hernia. – 2017. – V.21(3). – P. 397-405.
10. Stetsko T., Bury K., Lubowiecka I. Safety and efficacy of a Ventralight ST echo ps implant for a laparoscopic ventral hernia repair - a prospective cohort study with a one-year follow-up // Polski przegląd chirurgiczny. – 2016. – V.88(1). – P. 7-14.

Информация об авторах

Некрасов Александр Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России. E-mail: alex.nekrasov2010@yandex.ru

Истомин Николай Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России. E-mail: nistomin46@mail.ru

Величко Евгений Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России. E-mail: velichko_eugen@mail.ru

УДК 616.6-08:615.84

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОЗОНОТЕРАПИИ В УРОЛОГИИ

© Мурзалиев А.Д.¹, Жолдошбеков Е.Ж.², Авасов Б.А.²

¹Министерство здравоохранения Кыргызской Республики, Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Московская, 148

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Кыргызская Республика, 720020, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92

Резюме

Цель. Определение маркеров эндотоксикоза для контроля эффективности проводимых методов лечения у 66 больных с острым пиелонефритом.

Методика. В качестве маркеров эндотоксикоза определяли уровни молекул средних масс, показатели перекисного окисления липидов методом спектрофотометрии и лейкоцитарного индекса интоксикации по Кальф-Калифу Я.Я. (1941 г.) для оценки тяжести эндотоксикоза у больных с острой гнойной патологией почек. Для выяснения характера микрофлоры, вызвавшей инфекционный процесс в почках и проведения селективной антибактериальной терапии, изучали посев мочи на стерильность и чувствительность к антибиотикам по стандартным методикам.

Результаты. При проведении комплексной терапии, включающей помимо антибактериального и противовоспалительного лечения дополнительно озонотерапию, отмечалось достоверное снижение показателей эндотоксикоза у больных основной группы (22 пациента), чем у больных контрольной группы (44 чел.), получавших стандартное лечение.

Выводы. Значительное улучшение клинических и биохимических показателей чаще наблюдались у больных основной группы, которая наряду с традиционной терапией получали внутривенную озонотерапию. Доказаны в клинике антиоксидантный, бактерицидный и противовоспалительный эффекты озонированного раствора хлорида натрия с концентрацией озона 3-4 мкг/мл при уросепсисе.

Ключевые слова: пиелонефрит, эндотоксикоз, озонотерапия

OZONE THERAPY IN UROLOGY

Murzaliyev A.D.¹, Zholdoshibekov E.Zh.², Avasov B.A.²

¹Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, 148, Moskovskaya St., 720040, Bishkek, Kyrgyz Republic

²Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva, 92, Akhunbaeva St., 720020, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract

Objective. Determination of markers of endotoxemia to control the effectiveness of the treatment methods in 66 patients with acute pyelonephritis.

Methods. The levels of middle-weight molecules, lipid peroxidation parameters were determined by spectrophotometry and leukocyte index of intoxication according to Kalf-Kalif Ya.Ya. (1941) for assessing the severity of endotoxemia in patients with acute purulent kidney pathology. To clarify the nature of the microflora that caused the infectious process in the kidneys and the conduct of selective antibacterial therapy, urine culture was studied for sterility and sensitivity to antibiotics according to standard methods.

Results. When carrying out complex therapy, which in addition to antibacterial and anti-inflammatory treatment was supplemented with ozone therapy, there was a significant decrease in endotoxemia in patients of the main group (22 patients) than in the control group (44 patients) who received standard treatment.

Conclusion. Significant improvement in clinical and biochemical parameters was more often observed in patients of the main group, which along with traditional therapy received intravenous ozonotherapy. The antioxidant, bactericidal and anti-inflammatory effects of an ozonized sodium chloride solution with an ozone concentration of 3-4 mcg/ml with urosepsis are proved in the clinical settings.

Keywords: pyelonephritis, endotoxemia, ozone therapy

Введение

В течение многих десятилетий общепризнанным методом лечения гнойного пиелонефрита являлось открытое оперативное вмешательство, которое заключалось в нефростомии, ревизии почки, декапсуляции, рассечении и иссечении карбункулов, вскрытии и дренировании абсцессов, малоинвазивные методы на основе дифференцированного подхода и выполнения нефрэктомии в 20-40% случаев [3, 4].

При возникновении гнойно-воспалительных осложнений всегда имеет место эндотоксикоз, существенно влияющий на исход заболевания, поэтому как только установлена патология, необходимо оценить степень тяжести эндотоксикоза и с его учетом выполнять лечение. Выход в кровь больных острым деструктивным пиелонефритом токсинов из почечной ткани может служить одной из основных составляющих в усилении экзотоксикоза в крови больных. В условиях эндогенной интоксикации происходит расстройство всех видов обмена, детоксицирующие системы не в состоянии «справиться» с выведением токсических продуктов [1, 2, 5].

Методика

Под нашим наблюдением находились 66 пациентов, которые были госпитализированы и получали лечение по поводу острого пиелонефрита. Наряду с общеклиническими методами проведено исследование и маркеров эндотоксикоза: уровень молекул средних масс, перекисное окисление липидов, лейкоцитарный индекс интоксикации (МСМ, ПОЛ, ЛИИ). Содержание в крови МСМ определяли спектрофотометрическим методом: после осаждения и центрифугирования высокомолекулярных белков сыворотки крови определяли степени абсорбции на спектрофотометре СФ-26 с длиной волны 254 нм.

У 66 (46,8%) пациентов диагностирован первичный пиелонефрит, из них у 19 (13,4%) выявлен нефроптоз 2-3 степени.

Острый двухсторонний пиелонефрит установлен у 19 (13,4%). В большинстве случаев острый пиелонефрит протекал как тяжелое острое инфекционное заболевание, сопровождающееся выраженной интоксикацией.

Практически у всех больных клинически на первый план выступал интоксикационный синдром, при этом больные жаловались на высокую температуру, озноб, общую слабость, обильный пот, боли во всем теле, боли в поясничной области, тошноту, рвоту, недомогание. В общем анализе крови имел место высокий лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ и ЛИИ.

В общем анализе мочи отмечалась протеинурия, микрогематурия (свежие эритроциты), единичные цилиндры, пиурия и бактериурия. Сразу же порции мочи были отправлены на бактериологический посев для определения вида микрофлоры и чувствительности ее к антибиотикам.

При УЗИ оценивали размеры и подвижность почек, размеры паренхимы, наличие и степень дилатации чашечно-лоханочной системы. Для дифференциальной диагностики использовали обзорную рентгенограмму и экскреторную урографию.

Статистическая обработка результатов проведена методами вариационной статистики. Определяли среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение (σ), среднюю ошибку средней арифметической (m). Для сравнения количественных величин в группе больных и контрольной использовали коэффициент Стьюдента (t). Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Из литературных источников известно, что озон в терапевтических дозах стимулирует антиоксидантную систему и снижает интенсивность процессов перекисного окисления липидов [6]. Однако под влиянием озонотерапии сначала происходит активация свободнорадикального окисления. При этом по принципу обратной положительной связи быстро запускается антиоксидантная система защиты. Данное предположение сделано на основании того, что уровень конечных продуктов ПОЛ достоверно снижается после озонотерапии [7]. Учитывая

вышесказанное, нами в процессе лечения больных с острой гнойной патологией почек у применялся озон в терапевтической дозе 3-4 мкг/мл.

В септическом состоянии госпитализированы 10 (15,1%) больных т.к. у них преобладали симптомы уросепсиса. У 3-х из них (4,5%) выявлена гепатоспленомегалия. Это были больные с абсцессами почки, карбункулом почки и пионефрозом. Для уточнения диагноза уросепсиса у этих пациентов неоднократно исследовали кровь на стерильность. Однако выделить микрофлору не всегда удавалось, но учитывая клинику заболевания лечение проводили как больным с уросепсисом. В результате обследования выявлена была патология, которая дана в табл. 1.

Таблица 1. Острый первичный пиелонефрит и заболевания, осложненные пиелонефритом (n-66)

Патология	Количество больных	
	абс. число	%
Острый пиелонефрит	37	56,1
Острый пиелонефрит беременных	4	6,1
Острый пиелонефрит единственной почки	2	3,0
Нефроптоз, осложненный пиелонефритом	13	19,7
Пионефроз	3	4,5
Карбункул почек	5	7,6
Абсцесс почек	2	3,0
Всего	66	100,0

При поступлении сразу же у больных с выраженной интоксикацией проводили введение реополиглюкина, гемодеза. Переливали солевые растворы, 5-10% растворы глюкозы с аскорбиновой кислотой, свежзамороженную плазму, белковые препараты, 2,4% раствор эуфилина и фуросемид. Общий объем инфузии составлял 2,5-3,0 литров в сутки. Из противовоспалительных средств в первые 8-9 сут. назначали ингибиторы протеолиза – аминокaproновую кислоту по 100 мл в сутки или контрикал ежедневно по 10-20 тыс. ед. внутривенно капельно на 200-500 мл. изотонического раствора хлорида натрия. Из жаропонижающих средств назначали салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, анальгин, амидопирин и т.д.), антигистаминные препараты (димедрол, супрастин, тавегил). При изучении маркеров эндотоксикоза получили следующую картину (табл. 2).

Таблица 2. Динамика показателей эндотоксикоза у больных с острым пиелонефритом (основная группа, n-44)

Показатели	Сутки от начала лечения			При выписке, M4±m4	Норма, M5±m5
	При поступлении, M1±m1	2-3 сут., M2±m2	5-7 сут., M3±m3		
МСМ усл. ед.	0,290±0,007	0,312±0,006	0,248±0,004	0,241±0,003	0,239±0,001
P	M1-M5<0,01	M1-M3>0,05	M4-M5<0,05		
ПОЛ интенсивность быстрой вспышки, квант/с 4Пи	18,4± 0,14	17,4±0,27	15,5± 0,64	13,8±0,13	12,4±0,12
P	M1-M5<0,001	M1-M3 <0,05	M4-M5 >0,05		
ПОЛ интенсивность медленной вспышки, квант/с 4Пи	6,3±0,12	6,9±0,09	7,6±0,27	7,8±0,11	8,3±0,72
P	M1-M5<	M1-M3 <0,05	M4-M5 >0,05		
ЛИИ	4,3±0,02	3,7±0,05	2,9±0,04	1,5±0,06	0,9±0,01
P	M1-M5<0,001	M1-M3 <0,01	M4-M5<0,05		

Примечание: МСМ – молекулы средних масс, ПОЛ – перекисное окисление липидов, ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

С целью стабилизации проницаемости клеточных мембран и капилляров назначали рутин по 0,05 2-3 раза в сут. Для улучшения микроциркуляции использовали пентоксифиллин (трентал). При выборе антибиотикотерапии учитывали реакцию мочи, нефротоксичность препарата, особенности возбудителя. При поступлении больных назначали антибиотики широкого спектра действия и

эффективные при любой реакции мочи (левомифицин в сочетании с фурагином, ампицилин, цефомидин). При низкой эффективности и утяжеления больного антибиотики вводили внутривенно и внутримышечно: коррекцию антибиотикотерапии проводили после получения результатов бактериологического исследования мочи.

Этот объем лечения получали 22 больных с пиелонефритом – это традиционное лечение, а у 44 помимо традиционной терапии включали, местную (у оперированных) и общую озонотерапию. Озонированный раствор вводили после операции в количестве 400-600 мл с концентрацией озона 3-4 мкг/мл на протяжении 5-6 дней, в зависимости от динамики течения заболевания. 10 больным проведены различные виды операций.

Масса средних молекул основной группы больных к 5-7 сут. приближается к норме и к моменту выписки достигала нормы. ПОЛ в процессе лечения, как показатель интенсивной, так и медленной вспышки к выписке достигало нормы, что существенно опережало показатели контрольной группы.

Клиническое улучшение больных, в основной группе больных наблюдалось на 4-5 сут. Это выражалось в снижении температуры тела, прекращении болей, улучшении общего самочувствия, а положительная динамика в показателях анализов крови и мочи наблюдались только на 5-6 сут. В среднем пребывание больных в стационаре составило $10,4 \pm 1,4$ койко-дня (табл. 3).

Таблица 3. Основные клинические показатели у больных с первичным пиелонефритом контрольной и основной группы

Показатели	Основная группа, М ±m	Контрольная группа, М ±m
Исчезновение болевого синдрома	3,4±0,92	4,1±0,97
Улучшение общего состояния	3,8±0,73	4,8±0,19
Нормализация температуры, в сутках	3,6±2,2	4,3±1,11
Нормализация лейкоцитов, в сутках	6,3±1,5	8,2±0,31
Послеоперационные осложнения (%)	1,5%	4,5%
Проведено койко-дней	10,4±1,4	14,5±1,12

Таким образом, наш опыт применения озона в терапевтических дозах в комплексном лечении больных острой гнойной патологией почек свидетельствует, что озон обладает выраженным антигипоксическим, антиоксидантным, бактерицидным и противовоспалительным эффектами. Данные характеристики делают озонотерапию весьма перспективным направлением в современной урологии, поскольку положительный результат озона может превосходить по эффективности многие лекарственные препараты.

Выводы

1. У большинства больных с первичным пиелонефритом преобладают проявления синдрома системной воспалительной реакции (боль, высокая температура, тахикардия, лейкоцитоз).
2. Положительные клинические и биохимические показатели чаще наблюдались у больных основной группы, которая наряду с традиционной терапией получали внутривенную озонотерапию с концентрацией озона в 3-4 мкг/мл.

Литература (references)

1. Валиев Р.А. Диагностика эндогенной интоксикации у детей с острой и хронической почечной недостаточностью // Урология. – 2005. – №6. – С. 41-42. [Valiev R.A. *Urologiya*. Urology. – 2005. – №6. – P. 41-42. (in Russian)]
2. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – №2. – С. 23-26. [Leiderman I.N. *Vestnik intensivnoi terapii*. Intensive care herald. – 1999. – N2. – P. 23-26. (in Russian)]

3. Лоран О.Б. Функциональное состояние почек у больных, перенесших гнойный пиелонефрит // Урология. – 2008. – №5. – С. 3-7. [Loran O.B. *Urologiya*. Urology. – 2008. – N5. – P. 3-7. (in Russian)]
4. Синякова Л.А. Гнойный пиелонефрит: диагностика и особенности клинического течения // Урология. – 2002. – №5. – С. 68-70. [Sinyakova L.A. *Urologiya*. Urology. – 2002. – N5. – P. 68-70. (in Russian)]
5. Шахова Н.М. Применение медицинского озона в комплексном лечении острого течения воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 1996. – 27 с. [Shakhova N.M. *Primenenie meditsinskogo ozona v kompleksnom lechenii ostrogo techeniya vospalitel'nykh zabolevanii vnutrennikh polovykh organov zhenshchin* (kand. dis.). The use of medical ozone in the complex treatment of the acute course of inflammatory diseases of the internal genital organs of women (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Ivanovo, 1996. – 27 p. (in Russian)]
6. Leon O.S., Menender S., Merino N. et al. Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals // *Mediators inflammation*. – 1998. – V.7, N4. – P. 289-294.
7. Mudd J.B., Dawson P.J., Adams J.R. et al. Reaction of ozone with enzymes erythrocyte membranes // *Archives of biochemistry and biophysics*. – 1996. – V.335, N1. – P. 145-151.

Информация об авторах

Мурзалиев Амангельди Джолдошбекович – кандидат медицинских наук, заместитель министра здравоохранения Кыргызской Республики. E-mail: docent-68@mail.ru

Жолдошбеков Есенгелди Жолдошбекович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. E-mail: docent-68@mail.ru

Авасов Бакыт Артысбекович – доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. E-mail: avasov_bakyt@mail.ru

УДК 616.72-018.3-002-07:612.018:617.3

ВЗАИМОСВЯЗИ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И СТРУКТУРНОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОСТЕОАРТРИТА

© Кабалык М.А.

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Россия, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2

Резюме

Цель. Дать оценку взаимосвязям ремоделирования сосудистой стенки и тканей суставов при остеоартрите.

Методика. Обследовано 62 больных ОА в возрасте $65,9 \pm 8,8$ лет и 18 добровольцев без клинических и рентгенологических признаков ОА в возрасте $60,7 \pm 7,9$ лет. Всем пациентам выполнена магнитно-резонансная томография коленных суставов. Для анализа магнитно-резонансных изображений использовали количественные измерения толщины суставного хряща, поперечного размера субхондральных кист, размеров суставной щели в медиальном отделе коленного сустава. Измеряли толщину сосудистой стенки, наружный диаметр, сосудистый индекс (СИ) – отношение диаметра просвета сосуда к толщине стенки подколенной артерии (ПА), ветви верхней латеральной артерии (ВЛА), медиальной артерии колена (МА).

Результаты. Проведен корреляционный анализ взаимосвязей сосудистого ремоделирования с изменениями тканей коленного сустава при ОА, который показал, что возраст больных ОА не имел статистически значимых связей с параметрами сосудов, участвующими в кровоснабжении колена. Толщина суставного хряща мыщелков бедренной кости имела достоверную отрицательную связь с толщиной стенки ПА, ВЛА и прямо пропорционально коррелировала с СИ ВЛА и МА. Толщина суставного хряща плато большеберцовой кости показала обратную значимую связь с толщиной стенки ПА, ВЛА и прямо коррелировала с СИ МА. Размер субхондральных кист имел обратную корреляционную связь с СИ МА и прямую с толщиной стенки ПА, МА. Размер краевых остеофитов коленного сустава был достоверно прямо связан с толщиной стенки ПА, ВЛА, МА. Величина остеофитов обратно пропорционально была связана с СИ ПА, ВЛА. Ширина суставной щели прямо коррелировала с диаметром ПА, ВЛА и СИ ВЛА и МА.

Заключение. Сосудистое ремоделирование способно приводить к ишемии, венозному застою в субхондральной кости, способствуя образованию кист, остеофитов, дегградации суставного хряща из-за сниженного трофического потенциала подлежащей кости. Есть основания полагать, что ткани суставов являются мишенью кардиоваскулярных заболеваний, реализующихся через системное сосудистое ремоделирование.

Ключевые слова: остеоартрит, остеоартроз, сосудистое ремоделирование, коленный сустав, сосудистый индекс, подколенная артерия

INTERRELATIONSHIPS OF VASCULAR REMODELING AND STRUCTURAL PROGRESSION OF OSTEOARTHRITIS

Kabalyk M.A.

Pacific State Medical University, 2, Ostryakova Ave., 690002, Vladivostok, Russia

Abstract

Objective. To assess the relationship between vascular wall remodeling and joint tissues in osteoarthritis.

Methods. 62 patients with osteoarthritis aged 65.9 ± 8.8 and 18 volunteers without clinical and roentgenologic signs of osteoarthritis aged 60.7 ± 7.9 were examined. All patients underwent magnetic resonance imaging of knee joints. For the analysis of magnetic resonance imaging, quantitative measurements of articular cartilage thickness, transverse size of subchondral cysts, and the size of the joint gap in the medial part of the knee joint were used. The thickness of the vascular wall, the external diameter, the vascular index (SI) - the ratio of the diameter of the lumen of the vessel to the thickness of the popliteal artery (PA) wall, the branch of the upper lateral artery (LA), the medial artery of the knee (MA) were measured.

Results. Correlation analysis of the relationship of vascular remodeling with changes in knee tissue in osteoarthritis, which revealed that the age of osteoarthritis patients did not have statistically significant connections with the parameters of the vessels involved in the blood supply of the knee. The thickness of the articular cartilage of the condyles of the femur had a reliable negative relationship with the thickness of the wall of the PA, LA and directly correlated with the SI of HLA and MA. The thickness of the articular cartilage of the tibial plateau showed a reverse significant relationship with the thickness of the wall of the PA, LA and directly correlated with SI MA. The size of subchondral cysts had an inverse correlation with SI MA and a straight line with wall thickness of PA, MA. The size of the marginal osteophytes of the knee joint was directly related to the thickness of the wall of PA, LA, MA. The magnitude of the osteophytes was inversely related to the SI PAS, LA. The width of the articulation gap directly correlated with the diameter of PA, LA and SI LA and MA.

Conclusion. Vascular remodeling can lead to ischemia, venous congestion in the subchondral bone, promoting the formation of cysts, osteophytes, degradation of articular cartilage due to reduced trophic potential of the underlying bone. It can be suggested that joint tissues are the target of cardiovascular diseases, which are realized through systemic vascular remodeling.

Keywords: osteoarthritis, osteoarthrosis, vascular remodeling, knee joint, vascular index, popliteal artery

Введение

Остеоартрит (ОА) – гетерогенная группа дегенеративно-воспалительных заболеваний, при которых в результате клеточного стресса и реакций неадаптивной регенерации поражаются синовиальные суставы [3]. Современная концепция патогенеза данного заболевания рассматривает коморбидные факторы в качестве триггеров дегенеративного процесса в суставах. Особое внимание экспертами отводится роли кардиоваскулярной патологии [11]. При этом степень коморбидного риска определяет тактику ведения больных, ограничивая назначение кардиотоксических лекарственных препаратов.

Имеется точка зрения, которая поддерживает мнение о том, что ОА является фактором прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Согласно этому подходу, боль и дисфункция суставов, возникающие при ОА, вызывают активацию симпатоадреналовых механизмов вазоконстрикции. Активация нейрогуморальных регуляторов негативно сказывается на функции эндотелия сосудов, приводя к ремоделированию всех компонентов сердечно-сосудистой системы [5]. В частности, было установлено, что прогрессирование ОА сопровождается изменениями магистрального и капиллярного кровотока [8, 11]. Этому мнению противоречат данные других исследователей, которые показали, что изменение микроциркуляторного русла субхондральной кости (СХК) приводит к ремоделированию тканей суставов за счёт локальной гипоксии и ишемии [10]. Более того, Liu J.S. и соавт. (2017) показали, что состояние магистральных сосудов оказывает непосредственное влияние на развитие ОА [12]. Установлено, что сосудистое ремоделирование в рамках кардиоваскулярного континуума при артериальной гипертензии и ОА имеет тесные патогенетические взаимосвязи, реализующиеся на молекулярном уровне, в том числе через регуляцию клеточного цикла, а выраженность сосудистых изменений связана с клиническими проявлениями ОА [1].

Возникшая в последнее десятилетие дискуссия подчёркивает актуальность уточнения кардиоваскулярных паттернов в развитии и прогрессировании ОА. Активный интерес подчёркивается, с одной стороны, отсутствием общепринятой концепции этиологии и патогенеза, удовлетворяющей современным потребностям в диагностике и лечении; с другой - появлением всё новых фактов о связи факторов сердечно-сосудистой коморбидности с дегенеративно-воспалительными проявлениями в суставах при ОА [1, 2, 9]. Вместе с тем взаимоотношение сосудистого и суставного ремоделирования при ОА изучено недостаточно.

Цель исследования – дать оценку взаимосвязям ремоделирования сосудистой стенки и тканей суставов при остеоартрите.

Методика

Обследовано 62 больных ОА в возрасте $65,9 \pm 8,8$ лет. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. В качестве контрольной группы в исследование включено 18 добровольцев без клинических и рентгенологических признаков ОА в возрасте $60,7 \pm 7,9$ лет. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Все пациенты, включенные в данное исследование, имели факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – артериальную гипертензию, дислипидемию и их сочетания. Критерии исключения: системные заболевания соединительной ткани, онкопатология, травмы коленных суставов и/или длительная иммобилизация в период 24 месяца до включения в исследование, переломы мыщелков бедренных и проксимального отдела большеберцовых костей, отсутствие согласия на участие в настоящем исследовании. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

Таблица 1. Рентгенологическая и клиническая характеристика больных остеоартритом и группы контроля

Параметр, единицы измерения	Группа остеоартрита	Контроль
Возраст, годы, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	66 [58; 75]	60 [52; 57]
Женщины, n	46	10
Рентгенологическая стадия остеоартрита, n:		
I	7	0
II	25	0
III-IV	30	0
Толщина суставного хряща мыщелков бедренной кости, мм, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	1,5 [1,0; 2,0]	2,0 [1,5; 2,75]
Толщина СХ большеберцовой кости, мм, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	2 [1,0; 2,0]	3 [1,5; 3,0]
Наличие кист и / или отёка субхондральной кости, n	44	0

Всем пациентам, включенным в исследование выполнена магнитно-резонансная томография коленных суставов на высокопольном томографе Siemens Magnetom Symphony с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Для оценки изменений костной ткани использованы T2-взвешенные изображения с жироподавлением. Для оценки хрящевой ткани использованы изображения взвешенные по протонной плотности с подавлением жира. Для анализа магнитно-резонансных изображений использовали количественные измерения толщины суставного хряща, поперечного размера субхондральных кист, размеров суставной щели в медиальном отделе коленного сустава.

Сегментацию сосудов, участвующих в кровоснабжении тканей коленного сустава осуществили согласно анатомо-топографическим ориентирам, как показано на рисунке. Измеряли толщину сосудистой стенки, наружный диаметр, сосудистый индекс (СИ) – отношение диаметра просвета сосуда к толщине стенки. Подколенную артерию (ПА) измеряли на фронтальных срезах, соответствующих середине надколенника. Ветвь верхней левой артерии (ВЛА) коленного сустава оценивали в коронарной плоскости в средних срезах на уровне суставной щели. Медиальную артерию колена (МА) измеряли в коронарной плоскости на уровне задних отделов межмыщелковой ямки бедренной кости.

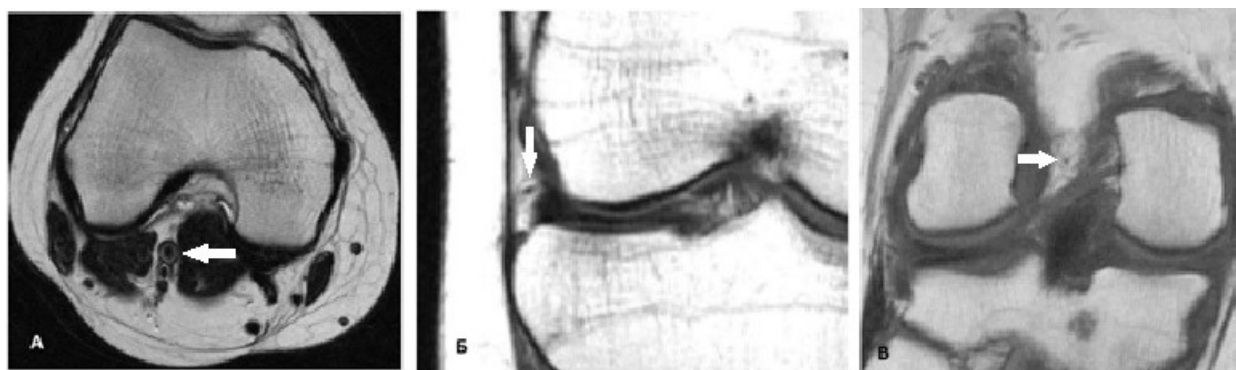


Рис. Сосуды коленного сустава на магнитно-резонансных томограммах. А – стрелкой показана подколенная артерия; Б – стрелкой показана ветвь верхней латеральной артерии колена; В – стрелкой показана медиальная артерия колена

Статистический анализ результатов проводили в программной среде Statistica 10.0 (StatSoft, США). Распределение анализируемых показателей описывалось посредством медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий распределения непрерывных переменных определяли, используя непараметрический z-критерий Манна-Уитни в случае сравнения двух групп и H-критерий Краскела-Уоллиса при сравнении более трёх групп. Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r). Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Пациенты с ОА имели статистически значимо большую толщину стенки бедренной артерии относительно контроля ($z=2,07$, $p=0,03$; табл. 2). При этом данный показатель был выше у лиц мужского пола ($z=2,27$, $p=0,02$). Отношение диаметра просвета к толщине стенки БА (сосудистый индекс) был достоверно ниже у лиц с ОА по сравнению с контрольной группой ($z=-2,23$, $p=0,02$), но не имел гендерных различий ($z=1,19$, $p=0,09$). Толщина стенки верхней латеральной артерии коленного сустава была достоверно выше у лиц мужского пола с ОА ($z=2,19$, $p=0,02$). Данный показатель не различался у больных ОА и контрольной группой ($z=1,17$, $p=0,09$). СИ ВЛА был статистически значимо ниже у больных ОА ($z=-2,78$, $p=0,005$) и не имел различий между лицами обоих полов ($z=0,77$, $p=0,2$). Толщина стенки МА была значимо выше при ОА относительно группы добровольцев без ОА ($z=1,97$, $p=0,04$). Сосудистый индекс МА был статистически значимо ниже у больных ОА относительно контроля ($z=-2,24$, $p=0,02$). При этом толщина стенки и СИ МА не различались при ОА у лиц мужского и женского полов (соответственно: $z=1,17$, $p=0,09$; $z=-1,04$, $p=0,1$).

Таблица 2. Параметры подколенной, верхнелатеральной и срединной (медиальной) артерий коленного сустава в исследуемых группах (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Параметр, единицы измерения	Остеоартрит			Контроль (n=18)
	Общее (n=62)	Женщины (n=46)	Мужчины (n=16)	
Подколенная артерия				
Диаметр, мм	6,23 [5,52; 7,00]	6,15 [5,30; 6,80]	6,46 [5,78; 7,72]	6,61 [5,57; 6,75]
Толщина стенки, мм	1,41 [1,10; 1,74]*	1,33 [1,07; 1,46]‡	1,74 [1,48; 1,76]	1,02 [0,91; 1,18]
Сосудистый индекс, отн.	3,25 [2,90; 4,16]*	3,64 [2,95; 4,23]	3,05 [2,32; 3,39]	4,72 [4,20; 5,60]
Верхняя латеральная артерия колена				
Диаметр, мм	2,58 [2,18; 3,22]	2,48 [2,15; 3,12]	3,12 [2,42; 3,56]	3,06 [2,85; 3,25]
Толщина стенки, мм	0,82 [0,74; 1,00]	0,82 [0,62; 0,89]‡	1,02 [0,93; 1,33]	0,69 [0,62; 0,81]
Сосудистый индекс, отн.	1,91 [1,74; 2,55]*	1,91 [1,75; 2,48]	1,97 [1,67; 2,67]	3,42 [2,89; 3,76]
Медиальная артерия колена				
Диаметр, мм	2,57 [2,08; 2,80]	2,57 [2,05; 2,81]	2,46 [2,10; 2,74]	2,42 [2,16; 3,11]
Толщина стенки, мм	0,82 [0,67; 1,00]*	0,81 [0,65; 0,92]	0,98 [0,78; 1,06]	0,59 [0,50; 0,76]
Сосудистый индекс, отн.	1,89 [1,59; 2,51]*	2,09 [1,55; 2,86]	1,62 [1,78; 1,93]	2,99 [2,65; 3,85]

Примечание: * – различия статистически значимы по z-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$; ‡ – различия статистически значимы по z-критерию Манна-Уитни по сравнению с мужчинами, $p < 0,05$

Проведена сравнительная оценка изменений геометрии сосудов коленного сустава при различных стадиях ОА (табл. 3). Диаметр ПА, ВЛА, МА статистически значим не менялся по мере прогрессирования заболевания (соответственно: $H=1,11$, $p=0,8$; $H=1,69$, $p=0,6$; $H=1,81$, $p=0,6$). Толщина стенки подколенной артерии достоверно увеличивался по мере прогрессирования ОА и был максимальным при IV стадии ($H=10,01$, $p=0,01$). Сосудистый индекс ПА уменьшался при увеличении стадии ОА и имел минимальное значение у больных с IV стадией ($H=9,82$, $p=0,01$). Параметры ремоделирования верхней латеральной артерии – толщина стенки и СИ значимо не менялись по мере структурного прогрессирования остеоартрита (соответственно: $H=0,68$, $p=0,9$; $H=3,57$, $p=0,3$). Толщина стенки МА увеличивалась при прогрессировании заболевания и была наибольшей при терминальной стадии ОА ($H=9,82$, $p=0,01$). СИ МА уменьшался снижался при структурной прогрессии остеоартрита, был наименьшим у больных IV стадии ($H=9,11$, $p=0,02$).

Таблица 3. Параметры подколенной, верхнелатеральной и срединной (медиальной) артерий коленного сустава при различных стадиях остеоартрита (Ме [Q25; Q75])

Параметр, единицы измерения	Остеоартрит (стадии)				Н-критерий*
	I (n=7)	II (n=25)	III (n=19)	IV (n=11)	
Подколенная артерия					
Диаметр, мм	5,30 [5,19; 8,78]	6,46 [5,30; 7,00]	6,23 [5,78; 6,59]	5,71 [5,14; 6,29]	1,11, p=0,8**
Толщина стенки, мм	1,07 [1,00; 1,72]	1,17 [1,04; 1,49]	1,41 [1,37; 1,59]	2,33 [2,16; 2,50]	10,01, p=0,01
Сосудистый индекс, отн.	4,10 [3,85; 4,30]	3,25 [3,00; 4,52]	3,14 [2,96; 3,92]	1,48 [1,06; 1,91]	9,82, p=0,01
Верхняя латеральная артерия колена					
Диаметр, мм	2,18 [2,07; 3,56]	2,77 [2,44; 3,22]	2,48 [2,15; 3,24]	2,25 [2,13; 2,38]	1,69, p=0,6
Толщина стенки, мм	0,78 [0,74; 1,00]	0,79 [0,71; 0,95]	0,95 [0,72; 1,13]	0,84 [0,77; 0,92]	0,68, p=0,9
Сосудистый индекс, отн.	1,80 [1,79; 2,56]	2,15 [1,91; 2,67]	1,79 [1,53; 2,27]	1,68 [1,57; 1,77]	3,57, p=0,3
Медиальная артерия колена					
Диаметр, мм	2,96 [2,47; 3,03]	2,61 [2,06; 2,82]	2,43 [2,17; 2,64]	2,40 [2,04; 2,76]	1,81, p=0,6
Толщина стенки, мм	0,64 [0,61; 0,74]	0,81 [0,63; 0,92]	0,84 [0,75; 1,01]	1,09 [1,06; 1,12]	9,82, p=0,01
Сосудистый индекс, отн.	3,05 [1,69; 3,73]	2,21 [1,85; 2,68]	1,71 [1,49; 2,15]	0,92 [1,19; 1,46]	9,11, p=0,02

Примечание: * – Н-критерий – статистический критерий Краскела-Уоллиса сравнения 4-х групп больных остеоартритом;

** – р-уровень статистической значимости различий

Проведен корреляционный анализ взаимосвязей сосудистого ремоделирования с изменениями тканей коленного сустава при ОА, который показал, что возраст больных ОА не имел статистически значимых связей с параметрами сосудов, участвующими в кровоснабжении колена. Вместе с тем, толщина суставного хряща мышелков бедренной кости имела достоверную отрицательную связь с толщиной стенки ПА, ВЛА (соответственно: $r=-0,58$, $p=0,0006$; $r=-0,43$, $p=0,01$) и прямо пропорционально коррелировала с СИ ВЛА и МА (соответственно: $r=0,45$, $p=0,01$; $r=0,39$, $p=0,03$). Толщина суставного хряща плато большеберцовой кости показала обратную значимую связь с толщиной стенки ПА, ВЛА и прямо коррелировала с СИ МА (соответственно: $r=-0,46$, $p=0,01$; $r=-0,51$, $p=0,003$; $r=0,39$, $p=0,02$). Размер субхондральных кист имел обратную корреляционную связь с СИ МА и прямую с толщиной стенки ПА, МА (соответственно: $r=-0,49$, $p=0,005$; $r=0,41$, $p=0,02$; $r=0,49$, $p=0,004$). Размер краевых остеофитов коленного сустава был достоверно прямо связан с толщиной стенки ПА, ВЛА, МА (соответственно: $r=0,53$, $p=0,002$; $r=0,46$, $p=0,009$; $r=0,37$, $p=0,03$). Величина остеофитов обратно пропорционально была связана с СИ ПА, ВЛА, МА (соответственно: $r=-0,60$, $p=0,0004$; $r=-0,44$, $p=0,01$; $r=-0,56$, $p=0,001$). Ширина суставной щели прямо коррелировала с диаметром ПА, ВЛА и СИ ВЛА и МА (соответственно: $r=0,37$, $p=0,03$; $r=0,39$, $p=0,03$; $r=0,56$, $p=0,001$; $r=0,38$, $p=0,03$).

Обсуждение результатов исследования

Сердечно-сосудистые заболевания – частые спутники дегенеративно-воспалительных заболеваний суставов. Так, по разным данным артериальная гипертония встречается у 60-90% больных ОА [2, 10]. Известно, что уровень артериальной давления и длительность артериальной гипертонии прямо пропорционально связаны с болью в суставах [4]. Атеросклеротическое поражение сосудов, как показали исследования, так же негативно влияет на уровень боли и функционального дефицита, а дислипидемия является независимым фактором структурной прогрессии ОА [8]. В связи с этим были сделаны предположения о том, что ишемия субхондральной кости, возникающая вследствие системной гипертонии, приводит к гипоксии суставного хряща и структурному ремоделированию тканей суставов [1, 12]. С другой стороны, системное сосудистое ремоделирование связано с выработкой вазоактивных веществ, таких как оксида азота, эндотелиального фактора роста сосудов, трансформирующего фактора роста, провоспалительных цитокинов, адипокинов. Указанные биологически активные вещества являются известными факторами патогенеза остеоартрита [6, 10]. Таким образом, существуют взаимосвязи между системным сосудистым ремоделированием и остеоартритом.

В нашем исследовании были изучены взаимосвязи изменений геометрии артерий ответственных за кровоснабжение коленного сустава с ремоделированием тканей коленного сустава. Результаты исследования показали, что при остеоартрите наблюдается более толстая стенка бедренной артерии. Вместе с тем диаметр ПА при ОА достоверно не отличается от добровольцев без ОА. Эти данные согласуются с результатами, показавшими большую толщину стенки бедренной артерии у больных ОА по сравнению со здоровыми добровольцами, что позволило авторам высказать предположение о роли локальной гипоперфузии коленного сустава в развитии остеоартрита [9]. В данном исследовании показано, что остеоартрите наблюдается снижение соотношения между диаметром просвета артерии и толщиной стенки. Это свидетельствует о том,

что утолщение стенки не компенсируется вазодилатацией и приводит к снижению перфузии коленного сустава. К таким же выводам пришли J.S. Liu и Z.Y. Li (2017), убедительно показавшие, что увеличение скорости кровотока в условиях атеросклеротического поражения ПА не способно компенсировать потребности коленного сустава в кислороде [12]. Утолщение стенки бедренной артерии связано с истончением суставного хряща мыщелков бедренной и большеберцовой костей, увеличением краевых остеофитов, размером субхондральных кист и сужением суставной щели коленного сустава при ОА. Снижение СИ ПА ассоциировано с ростом остеофитов и сужением суставной щели. Эти данные согласуются с результатами других исследований, показавших взаимосвязь ремоделирования стенки БА с истончением суставного хряща [11]. Эти данные позволяют сделать предположением о том, что ремоделирование стенки бедренной артерии связано со структурной прогрессией ОА.

В этом исследовании было изучено микрососудистое ремоделирование двух ветвей подколенной артерии – медиальной и верхней латеральной. Толщина и диаметр ВЛА у больных ОА не отличаются от добровольцев без ОА, в отличие от сосудистого индекса, который значимо ниже при ОА. С другой стороны, размер стенки ВЛА был ассоциирован с деградацией суставного хряща, размером краевых остеофитов и сужением рентгенологической суставной щели коленного сустава. СИ и толщина ВЛА не были связаны с размером субхондральных кист. В доступной литературе нам не удалось найти исследования, посвященные изучению влияния мелких артерий коленного сустава на структурное прогрессирование заболевания. Учитывая тот факт, что верхняя латеральная артерия участвует в основном в кровоснабжении перипартикулярных тканей, можно предположить, что изменение геометрии её стенки отражает системное сосудистое ремоделирование. Это согласуется с данными других авторов, показавших взаимосвязь между изменениями артерий сетчатки глаз, отражающими в известной степени глобальное изменение сосудистого русла, со структурной тяжестью остеоартрита [7, 9].

Ремоделирование медиальной артерии коленного сустава, как было показано, более выражено при ОА. Толщина сосудистой стенки МА возрастает по мере прогрессирования ОА, достигая максимальных значений у больных IV стадией заболевания. Сосудистый индекс наоборот уменьшается по мере прогрессирования ОА. Изменение геометрии МА негативно сказывается на состоянии тканей коленного сустава, о чём говорит связь с истончением суставного хряща, ростом остеофитов, сужением суставной щели и увеличением субхондральных кист. Поскольку МА ответственна за кровоснабжение субхондральной кости, связок и синовиальной оболочки коленного сустава, можно предположить о непосредственном влиянии её ремоделирования на структурное прогрессирование ОА. Однако в литературе мы не нашли прямых или косвенных данных согласующихся или опровергающих данное предположение.

Заключение

Таким образом, в исследовании показана взаимосвязь сосудистого ремоделирования с выраженностью структурных изменений в тканях коленного сустава при ОА. Можно предположить, что сосудистое ремоделирование способно приводить к ишемии, венозному застою в субхондральной кости, способствуя образованию кист, остеофитов, деградации суставного хряща из-за сниженного трофического потенциала подлежащей кости. При оценке сосудистого ремоделирования следует учитывать не только геометрию стенки сосуда, но и отношение диаметра просвета сосуда к толщине стенки. Этот показатель лучше отражает морфофункциональные особенности сосудистого русла. Есть основания полагать, что ткани суставов являются мишенью кардиоваскулярных заболеваний, реализующихся через системное сосудистое ремоделирование.

Литература (references)

1. Кабалык М.А. Молекулярные взаимосвязи сосудистого ремоделирования у больных остеоартритом с артериальной гипертонией. Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т.10, №5. – С. 29-35. [Kabalyk M.A. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. Bulletin of the modern clinical medicine. – 2017. – V.10, N5. – P. 29-35. (in Russian)]
2. Кабалык М.А. Особенности формирования сердечно-сосудистой коморбидности у больных остеоартритом // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2017. – №5. – С. 82-86. [Kabalyk M.A. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki*. Seriya: *Estestvennye i tehnicheckie nauki*. Modern science: actual problems of theory and practice. Series: Natural and Technical Sciences. – 2017. – N5. – P. 82-86. (in Russian)]

3. Сазонова Н.В., Щуров В.А. Возрастные особенности кровоснабжения нижних конечностей у больных с остеоартрозами // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2008. – №3. – С. 92-93. [Sazonova N.V., Shhurov V.A. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. Bulletin of the Ural Medical Medical Science. – 2008. – N3. – P. 92-93. (in Russian)]
4. Bae Y.H., Shin J.S., Lee J. et al. Association between Hypertension and the Prevalence of Low Back Pain and Osteoarthritis in Koreans: A Cross-Sectional Study // PLoS One. – 2015 – V.10, N9. – P. e0138790.
5. Burke C., Shalhub S., Starnes B.W. Endovascular repair of an internal mammary artery aneurysm in a patient with SMAD-3 mutation // Journal Vascular Surgery. – 2015. – V.62, N2. – P. 486-488.
6. Courties A., Gualillo O., Berenbaum F., Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. – 2015. – V.23, N11. P. 1955-1965.
7. Davies-Tuck M.L., Kawasaki R., Wluka A.E. et al. The relationship between retinal vessel calibre and knee cartilage and BMLs // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2012. – V.13. – P. 255.
8. Hoesven T.A., Kavousi M., Ikram M.A. et al. Markers of atherosclerosis in relation to presence and progression of knee osteoarthritis: a population-based cohort study // Rheumatology (Oxford). – 2015. – V.54, N9. – P. 1692-1698.
9. Hussain S.M., Wang Y., Shaw J.E. et al. Retinal arteriolar narrowing and incidence of knee replacement for osteoarthritis: a prospective cohort study // Osteoarthritis Cartilage. – 2015. – V.23, N4. – P. 589-593.
10. Juge P.A., Berard L., Kotti S. et al. Cardiometabolic risk factors in primary centred and rotator cuff-related shoulder osteoarthritis: a comparative study // RMD Open. – 2017. – V.29, N3. – P. e000429.
11. Kabalyk M.A. Age-Related Aspects of the Involvement of Heat Shock Proteins in the Pathogenesis of Osteoarthritis // Advances in Gerontology. – 2017. – V.7, N4. – P. 276-280.
12. Liu J.S., Li Z.Y. Radiologic observation of the blood supply changes around the knee with osteoarthritis // Zhongguo Gu Shang. – 2017. – V.25, N8. – P. 701-706.

Информация об авторе

Кабалык Максим Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент института терапии и инструментальной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: maxi_maxim@mail.ru

УДК 616.33-002.44(470.332)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2015-2017 гг.

© Дехнич Н.Н.¹, Иванчик Н.В.¹, Козлов Р.С.¹, Алимов А.В.², Стешиц А.С.³, Кирсов П.П.⁴

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40

³ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Россия, 214018, Смоленск, пр. Гагарина, 27

⁴ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Россия, 214000, Смоленск, ул. Тенишевой, 9

Резюме

Цель. Изучить распространенность резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу, левофлоксацину и тетрациклину, выделенных у взрослых пациентов в Смоленской области в 2015-2017 гг.

Методика. Было обследовано 573 взрослых пациентов с положительным быстрым уреазным тестом, проходивших эзофагогастродуоденоскопию по поводу диспепсических жалоб. Определялась чувствительность выделенных штаммов *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу, левофлоксацину и тетрациклину методом разведения в агаре.

Результаты. Было протестировано 143 штамма *H. pylori*, выделенных в 2015-2017 гг. Уровень резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину составил 6,3%, амоксициллину – 1,4%, метронидазолу – 23,8%, левофлоксацину – 24,5%, тетрациклину – 0,7%.

Заключение. Распространенность резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу в Смоленской области низкая, поэтому стандартная тройная терапия рекомендуется как эмпирическая терапия инфекции *H. pylori* первой линии у взрослых. Предпочтение при выборе эмпирической терапии второй линии между квадротерапией с препаратом висмута и тройной терапией с левофлоксацином целесообразно отдавать в пользу квадротерапии с препаратом висмутом из-за высокого уровня резистентности *H. pylori* к левофлоксацину.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, резистентность, кларитромицин, метронидазол, левофлоксацин

THE PREVALENCE OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF *HELICOBACTER PYLORI* IN THE SMOLENSK REGION IN 2015-2017

Dehnich N.N.¹, Ivanchik N.V.¹, Kozlov R.S.¹, Alimov A.V.², Steshic A.S.³, Kirsov P.P.⁴

¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

²Clinical Hospital №1, 40, Frunze St., 214006, Smolensk, Russia

³Smolensk Regional Clinical Hospital, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia

⁴Clinical Hospital of First Aid, 9, Tenishevoj St., 214000, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To study the prevalence of resistance in strains of *H. pylori* to clarithromycin, amoxicillin, metronidazole, levofloxacin and tetracycline, isolated in adult patients in the Smolensk region in 2015-2017.

Methods. Overall 573 adult patients were studied with positive rapid urease test at the time of gastroscopy for dyspeptic complaints. Antimicrobial susceptibility testing of *H. pylori* isolates to clarithromycin, amoxicillin, metronidazole, levofloxacin and tetracycline was performed by the agar dilution method.

Results. 143 strains of *H. pylori* isolated in 2015-2017 were tested. The level of resistance of strains of *H. pylori*, isolated in 2015-2017 to clarithromycin was 6.3%, amoxicillin – 1.4%, metronidazole – 23.8%, levofloxacin – 24.5%, tetracycline – 0.7%.

Conclusion. The prevalence of resistant *H. pylori* strains to clarithromycin and metronidazole in the Smolensk region is low, therefore standard triple therapy is recommended as an empirical therapy for *H. pylori* infection of the first line in adults. Preference in choosing a second-line empirical therapy between quadruple therapy with bismuth and triple therapy with levofloxacin, quadruple therapy with bismuth should be preferred because of the high level of *H. pylori* resistance to levofloxacin.

Keywords: *Helicobacter pylori*, antimicrobial resistance, clarithromycin, metronidazole, levofloxacin

Введение

H. pylori является одной из наиболее распространенных хронических бактериальных инфекций человека. По данным эпидемиологических исследований, *H. pylori* обнаруживается у 65-92% взрослого населения России [2]. Инфекция обычно приобретает в детском возрасте и сохраняется на всю жизнь, вызывая хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, которое способствует развитию рака желудка. Эрадикационная терапия *H. pylori* является наиболее эффективной мерой профилактики рака желудка [13, 14]. Однако в последние годы успешность антигеликобактерной терапии значительно снизилась за счет роста устойчивости *H. pylori* к антибиотикам [9]. Рекомендуется осуществлять выбор эмпирической эрадикационной терапии на основе уровня антибиотикорезистентности *H. pylori* в регионе. При низком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину (менее 15%), метронидазолу (менее 40%) и левофлоксацину (менее 10%), в качестве эмпирической терапии первой линии рекомендуется стандартная тройная терапия (ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин, амоксициллин/метронидазол), а в качестве терапии второй линии – квадротерапия с препаратом висмута (ИПП, висмута трикалия дицитрат, метронидазол, тетрациклин) или тройная терапия с левофлоксацином (ИПП, амоксициллин, левофлоксацин). При высоком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину целесообразно определение антимикробной резистентности *H. pylori* перед назначением терапии, а в случае эмпирического подхода к лечению – использование квадротерапии с висмутом [15]. В связи с этим локальные данные антибиотикорезистентности являются основой для определения стратегии ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* и выбора эмпирической терапии первой и второй линии. При этом «золотым» стандартом определения чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам являются фенотипические методы определения минимальной подавляющей концентрации, предпочтительно выполненные методом разведения в агаре [10].

Цель – изучить распространенность резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу, левофлоксацину и тетрациклину, выделенных у взрослых пациентов в Смоленской области в 2015-2017 гг.

Методика

Проспективное исследование было проведено среди амбулаторных и госпитализированных взрослых пациентов, проходивших эзофагогастродуоденоскопию по поводу диспепсических жалоб в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска, ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» и ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска в 2015-2017 гг. Всего в исследование было включено 573 взрослых пациента от 17 до 87 лет, среди которых было 323 женщины (56,4%) и 250 мужчин (43,6%). Средний возраст пациентов составил $54,64 \pm 16,52$ лет. Соотношение мужчины/женщины 1:1,29. Средний возраст женщин – $56,89 \pm 15,97$ лет, мужчин – $51,75 \pm 16,78$ лет.

Материалом для исследования явились гастробиоптаты пациентов с положительным быстрым уреазным тестом по результатам Хелпил-теста (АМА, Санкт-Петербург). В ходе эндоскопического исследования, осуществлялось взятие двух биопсийных образцов из антрального отдела желудка и двух из тела желудка для бактериологического исследования. Транспортировка биоптатов осуществлялась в соответствии с рекомендациями по выделению, идентификации и определению чувствительности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам [3]. Четыре биоптата от каждого пациента немедленно помещались в транспортную среду. В качестве транспортной среды использовался фосфатный буфер (Sigma, США). Время от взятия материала до доставки в микробиологическую лабораторию не превышало 6 ч.

Перед посевом биопсийный материал гомогенизировался в пробирке эппендорф с 0,5 мл стерильного физиологического раствора при помощи стерильной микробиологической петли в течение 1 мин. Затем по две капли гомогенизированного раствора помещали на поверхности чашек с питательными средами: колумбийский кровяной агар (OXOID, GB) с добавлением 5% бараньей крови и такую же среду с добавлением селективной добавки *H. pylori* (OXOID, GB). Чашки с посевами помещались в анаэроб-контейнер, в котором с помощью прибора «Аноксомат» (Advanced Instruments, Великобритания) или с помощью коммерческих газогенерирующих пакетов «CampyGen» (OXOID, GB) создавалась микроаэрофильная атмосфера (O_2 -11%, CO_2 -9%, N_2 -80%). Посевы инкубировались в термостате при температуре $+35^\circ C$ и влажности 95% до 5 сут. Первичный учет результатов посева проводился через 3 сут. В случае отсутствия признаков роста, инкубация продлялась до 10 сут. На 3-5 сут. *H. pylori* формировал мелкие, круглые, гладкие, прозрачные колонии диаметром 1-3 мм.

При получении роста колоний, по морфологии сходных с *H. pylori*, проводилась их идентификация с окраской мазка по Граму, биохимическими тестами (уреазный, каталазный, оксидазный), профилированием рибосомальных белков с использованием метода MALDI-TOF Biotyper (Bruker, Germany), амплификацией нуклеиновых кислот с применением полимеразной цепной реакции в режиме реального времени «АмплиСенс® *Helicobacter pylori*-FL». Хранение штаммов осуществляли в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (BioMerieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре -70°C .

В соответствии рекомендациями по выделению, идентификации и определению чувствительности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам [3] исследование чувствительности *H. pylori* с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) проводили методом последовательных разведений в катион-сбалансированном агаре Мюллера-Хинтон (OXOID, GB) с добавлением 5% бараньей крови. Для приготовления инокулюма использовали 72-х часовую культуру *H. pylori*, разведенную в 3-5 мл стерильного физиологического раствора до достижения плотности, эквивалентной стандарту мутности 2 по McFarland (DEN-1 McFarland Densitometr, BIOSAN, Латвия) с непосредственной инокуляцией чашек с последовательными разведениями антимикробных препаратов с помощью Multipoint Inoculator (Mast Diagnostics, Великобритания). Инкубация чашек проводилась 72 ч. в микроаэрофильных условиях при температуре $+35^{\circ}\text{C}$. Определялась чувствительность *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, метронидазолу, левофлоксацину и тетрациклину. При тестировании использовали двойные серийные разведения химически чистых субстанций антибиотиков.

Данные были введены в электронную базу данных Microsoft SQL Server 2012 с использованием самостоятельно разработанной МИС Mlab. Агрегация и подготовка данных производилась средствами языка структурированных запросов T-SQL, а также самостоятельно разработанной программой MlabReporter. Статистический анализ проводился с помощью языка T-SQL и программного пакета RStudio v. 1.1.353 for Windows (RStudio Inc., USA), R v. 3.4.1.

Результаты исследования

Как было установлено, наиболее частой нозологической формой по результатам эндоскопического исследования явился поверхностный гастрит – 57,6% больных (n=330). Эрозивный гастрит был установлен у 30,4% пациентов (n=174), гиперпластический гастрит – у 15% (n=86), атрофический гастрит – у 8,2% (n=47), язва 12-перстной кишки – у 8,2% (n=47), язва желудка – у 2,3% (n=13) больных. Сопутствующий бульбит был выявлен у 9,4% (n=54) пациентов, рефлюкс-гастрит – у 1,6% (n=9), полипы желудка – у 1,6% (n=9), геморрагический гастрит – у 1,4% (n=8) больных.

H. pylori был выделен у 30% (n=173) включенных в исследование пациентов. При этом *H. pylori* был культивирован у 47,4% (n=82) пациентов с поверхностным гастритом, у 29% (n=50) больных с эрозивным гастритом, у 11% (n=19) – с язвой 12-перстной кишки, у 6,9% (n=12) – с гиперпластическим гастритом, у 4% (n=7) – с атрофическим гастритом, у 1,8% (n=3) пациентов с язвой желудка. Было протестировано 143 штамма *H. pylori* (30 штаммов погибли при хранении). Интерпретация результатов определения чувствительности осуществлялась с использованием рекомендаций EUCAST (v 8.0) 2018 г. (табл. 1) [17].

Таблица 1. Критерии оценки чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам

Антибиотики	МПК, мг/л	
	Чувствительный ¹ , ≤	Резистентный ¹ , >
Кларитромицин	0,25	0,5
Амоксициллин	0,125	0,125
Метронидазол	8,0	8,0
Левофлоксацин	1,0	1,0
Тетрациклин	1,0	1,0

Примечание: данные критерии не являются клиническими, а представляют собой эпидемиологические пограничные значения, разделяющие штаммы с природной чувствительностью и штаммы со сниженной чувствительностью

Уровень резистентности штаммов *H. pylori*, выделенных в 2015-2017 гг., к кларитромицину составил 6,3% (9/143), амоксициллину – 1,4% (2/143), метронидазолу – 23,8% (34/143), левофлоксацину – 24,5% (35/143), тетрациклину – 0,7% (1/143) (табл. 2). Среди 143 штаммов *H. pylori* к одному антимикробному препарату были устойчивы 35% (50/143) изолятов, к двум антимикробным препаратам – 7% (10/143) штаммов. Двойная антибиотикорезистентность *H. pylori* была зарегистрирована к левофлоксацину и метронидазолу у 4,2% (6/143) штаммов,

кларитромицину и метронидазолу – 1,4% (2/143), кларитромицину и левофлоксацину – 0,7% (1/143), метронидазолу и тетрациклину – 0,7% (1/143) штаммов. Комбинированная резистентность к трем антибиотикам кларитромицину, левофлоксацину и метронидазолу была отмечена у 2% (3/143) изолятов *H. pylori*.

Таблица 2. Результаты определения чувствительности штаммов *H. pylori* к антимикробным препаратам, выделенных в 2015-2017 гг., n=143

Антибиотики	Распределение значений МПК (мг/л) антибиотика с указанием количества штаммов <i>H. pylori</i>														
	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Кларитромицин	97	10	12	10	5	2	-	-	2	3	2	-	-	-	-
Амоксициллин	68	37	30	6	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Метронидазол	-	-	8	7	25	18	7	20	15	9	3	13	12	5	1
Левофлоксацин	-	-	9	26	23	46	4	3	32	-	-	-	-	-	-
Тетрациклин	-	-	76	30	19	13	4	-	1	-	-	-	-	-	-

Антибиотики	МПК, мг/л		Штаммов по категориям		
	50%	90%	Р	УР	Ч
Кларитромицин	0,015	0,125	7 (4,9%)	2 (1,4%)	134 (93,71%)
Амоксициллин	0,03	0,06	2 (1,4%)	-	141 (98,6%)
Метронидазол	2	64	34 (23,8%)	-	109 (76,3%)
Левофлоксацин	0,5	4	35 (24,5%)	-	108 (75,5%)
Тетрациклин	0,06	0,5	1 (0,7%)	-	142 (99,3%)

Примечание: Ч – чувствительность, УР – умеренная резистентность, Р – резистентность

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину. Согласно полученным данным, уровень нечувствительности *H. pylori* к кларитромицину, включающий % умеренно резистентных и резистентных изолятов, в 2015-2017 гг. составил 6,3% (МПК₅₀=0,015 мг/л, МПК₉₀=0,125 мг/л) (табл. 2, рис.).

Резистентность *H. pylori* к амоксициллину. Резистентность *H. pylori* к амоксициллину в 2015-2017 гг. выявлена на уровне 1,4% (МПК₅₀=0,03 мг/л, МПК₉₀=0,06 мг/л) (табл. 2, рис.).

Резистентность *H. pylori* к метронидазолу. Уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу в 2015-2017 гг. составил 23,8% (МПК₅₀=2 мг/л, МПК₉₀=64 мг/л) (табл. 2, рис.).

Резистентность *H. pylori* к левофлоксацину. Частота резистентности *H. pylori* к левофлоксацину в 2015-2017 гг. составила 24,5% (МПК₅₀=0,5 мг/л, МПК₉₀=4 мг/л) (табл. 2, рис.).

Резистентность *H. pylori* к тетрациклину. Резистентность *H. pylori* к тетрациклину в 2015-2017 гг. выявлена на уровне 0,7% (МПК₅₀=0,06 мг/л, МПК₉₀=0,5 мг/л) (табл. 2, рис.).



Рис. Уровень антибиотикорезистентности* штаммов *H. pylori* в Смоленской области в 2015-2017 гг., n=143. * % нечувствительных (умеренно резистентных и резистентных изолятов)

Обсуждение результатов исследования

Согласно результатам настоящего исследования, в Смоленской области в 2015-2017 гг. сохраняется низкий уровень резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину (6,3%), амоксициллину (1,4%) и тетрациклину (0,7%). В 2015-2017 гг. отмечен высокий уровень резистентности *H. pylori* к левофлоксацину (24,5%). По результатам опубликованных исследований, в г. Смоленске в 2009-2010 гг. частота резистентности штаммов *H. pylori* к макролидам составила 7,6%, метронидазолу – 3,8%, левофлоксацину – 8,3%. В 2009-2019 гг. не

было выявлено резистентных штаммов *H. pylori* к тетрациклину и амоксициллину [1]. При сравнении уровня антимикробной резистентности *H. pylori* в Смоленской области в 2015-2017 гг. с 2009-2010 гг. роста числа устойчивых штаммов к кларитромицину, амоксициллину и тетрациклину не выявлено ($p > 0,05$). Установлен достоверный рост уровня устойчивости *H. pylori* к метронидазолу и левофлоксацину за последние 9 лет ($p < 0,01$). При этом число штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу в 2015-2017 гг, не превысило критического значения 40% и составило 23,8%.

При сравнении полученных результатов с ограниченными данными антибиотикорезистентности других регионов России отмечаются межрегиональные и динамические различия по чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам. Низкие уровни резистентности к кларитромицину и метронидазолу были получены в республике Татарстан. Так, уровень устойчивости *H. pylori* к кларитромицину в 2013 г. составил 8,4%, к метронидазолу – 24,6% [4]. Существенные динамические отличия от сценария антибиотикорезистентности *H. pylori* в Смоленской области были отмечены в Санкт-Петербурге. Так, по данным Симаненкова В.И. и соавт. (2015), уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в 2014 г. составил 25%, метронидазолу и левофлоксацину – 42,5% и 27,1% соответственно.

При сравнении распространенности антибиотикорезистентности *H. pylori* в Смоленской области с показателями устойчивости *H. pylori*, выполненными фенотипическими методами, в различных странах мира также определяется существенные отличия. Встречаются регионы с низкой и высокой распространенностью устойчивых штаммов *H. pylori*. В Германии частота резистентности *H. pylori* к кларитромицину в 2014 г. составила 10,1% [6], Исландии – 9% [11], Бельгии – 13,3% [16], что свидетельствует о низком уровне устойчивости в указанных странах. При этом уровень резистентности к левофлоксацину в Германии и Исландии оказался существенно ниже, чем в Смоленской области и составил 9,6% и 4% [6, 11]. В то время как в Болгарии, Бельгии и Италии этот показатель превысил критический 10% уровень и достиг 19,4%, 23,9% и 42,9% соответственно [7, 16, 8]. Относительно невысокий уровень резистентности к метронидазолу, сравнимый с показателями в Смоленской области зарегистрирован в Бельгии, Болгарии и Италии – 26,1%, 33,8% и 34,69% соответственно [16, 7, 8]. В Японии и Исландии этот показатель оказался существенно ниже и составил 3% и 1% соответственно [12, 11].

Приведенные данные демонстрируют необходимость проведения постоянного мониторингового контроля за чувствительностью *H. pylori* с использованием рекомендуемых фенотипических методов. Выявленная локальная картина антибиотикорезистентности возбудителя будет влиять на стратегию ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* и выбор эмпирической терапии в регионе.

Выводы

1. Распространенность резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу в Смоленской области низкая, поэтому стандартная тройная терапия по-прежнему рекомендуется как эмпирическая терапия инфекции *H. pylori* первой линии у взрослых.
2. Предпочтение при выборе эмпирической терапии второй линии между квадротерапией с препаратом висмута и тройной терапией с левофлоксацином целесообразно отдавать в пользу квадротерапии с препаратом висмутом из-за высокого уровня резистентности *H. pylori* к левофлоксацину.

Литература (references)

1. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. и др. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т.21, №2. – С. 37-42. [Dehnich N.N., Kostjakova E.A., Punin A.A. i dr. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2011. – V.21, N2. – P. 37-42. (in Russian)]
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: Мейнстрим и новации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т.27, №4. – С. 4-21. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. i dr. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2017. – V.27, N4. – P. 4-21. (in Russian)]
3. Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Дехнич Н.Н. Рекомендации по выделению, идентификации и определению чувствительности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т.16, №3. – С. 181-185. [Kozlov R.S., Ivanchik N.V., Dehnich N.N.

- Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2014. – V.16, N3. – P. 181-185. (in Russian)]
4. Поздеев О.К., Морозова Л.Г., Поздеева А.О. и др. Мониторинг первичной антибиотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных в республике Татарстан в 2008-2013 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т.2. – С. 146-151. [Pozdeev O.K., Morozova L.G., Pozdeeva A.O. i dr. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2016. – V.2. – P. 146-151. (in Russian)]
 5. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования // Лечащий врач. – 2015. – Т.4. – С. 91-95. [Simanenkov V.I., Zaharova N.V., Zhebrun A.B. i dr. *Lechashhij vrach*. Therapist. – 2015. – V.4. – P. 91-95. (in Russian)]
 6. Bluemel B., Goelz H., Eisele B. Primary resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin, levofloxacin and tetracycline in Germany // *Helicobacter*. – 2016. – V.21. (Suppl. 1). – P. 83.
 7. Boyanova L., Gergova G., Evstatiev I. et al. *Helicobacter pylori* resistance to six antibiotics by two breakpoint systems and resistance evolution in Bulgaria // *Infectious diseases (London, England)*. – 2016. – V.48, N1. – P. 56-62.
 8. Di Giulio M., Di Campli E., Di Bartolomeo S., et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to nine antibiotics currently used in Central Italy // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2016. – V.51, N3. – P. 263-269.
 9. Fischbach L., Evans E.L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori* // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2007. – V.26. – P. 343-357.
 10. Grignon B., Tankovic J., Mégraud F., et al. Validation of diffusion methods for macrolide susceptibility testing of *Helicobacter pylori* // *Microbial Drug Resistance*. – 2002. – V.8. – P. 61-66.
 11. Gunnarsdottir A.I., Gudjonsson H., Hardardottir H., et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in Iceland // *Infectious diseases (London, England)*. – 2017. – V.49, N9. – P. 647-654.
 12. Hashinaga M., Okimoto T., Kodama M., et al. Drug resistance in Japan; the present status of *Helicobacter pylori*; the totaled results of the resistant strain survey in 2013 and 2014 // *Japanese Journal of Helicobacter Research*. – 2016. – V.17. – P. 45-49.
 13. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: A systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology*. – 2016. – V.150. – P. 1113-1124.
 14. Ma J.L., Zhang L., Brown L.M. et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2012. – V.104. – P. 488-492.
 15. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-Maastricht V/Florence consensus report // *Gut*. – 2017. – V.66, N1. – P. 6-30.
 16. Vekens K., Vandebosch S., De Bel A. et al. Primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Belgium // *Acta Clinica Belgica*. – 2013. – V.68, N3. – P. 183-187.
 17. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>

Информация об авторах

Дехнич Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: n.dekhnich@mail.ru

Иванчик Натали Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: natali.ivanchik@antibiotic.ru

Козлов Роман Сергеевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, и.о. ректора ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru

Алимов Александр Викторович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. E-mail: alek-alimov@yandex.ru

Стешиц Андрей Степанович – заведующий отделением эндоскопии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: smolokb@yandex.ru

Кирсов Павел Павлович – заведующий отделением эндоскопии ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи». E-mail: kbsmp.offis@mail.ru

УДК 615.036.2

АНАЛИЗ МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

© Морозова Т.Е., Миннигулов Р.М., Юдина И.Ю., Лычагин А.В.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Цель. Анализ межлекарственных взаимодействий у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, перенесших эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, в условиях реальной клинической практики на примере работы травматолого-ортопедического отделения стационара.

Методика. В условиях ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования проведен анализ фармакотерапии и межлекарственных взаимодействий у больных после эндопротезирования тазобедренного (n=98; 43,8%) или коленного (n=126; 56,3%) суставов по данным 224 архивных историй болезни клиники травматологии, ортопедии и патологии суставов УКБ №1 Сеченовского Университета (Ж – 182 (81,3%), М – 42 (18,8%); средний возраст – 65±9,5 лет). Статистический анализ данных проводился с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 18. Применялись методы описательной статистики.

Результаты. В послеоперационном периоде с целью тромбопрофилактики в большинстве случаев пациенты получали дабигатрана этексилат (n=200, 89,3%). По поводу сопутствующих заболеваний пациенты принимали от 1 до 5 лекарственных средств; полипрагмазия отмечалась у 155 пациентов (69,2%). Выявлено 800 случаев межлекарственных взаимодействий, из которых опасных (major) было 235, значимых (moderate) – 533, малозначимых (minor) – 32, в том числе у 200 пациентов имели место опасные (major) межлекарственные взаимодействия между дабигатрана этексилатом и кетопрофеном, которые увеличивают риск развития кровотечений. Из осложнений отмечено 7 случаев (3,1%) гематурии у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат.

Заключение. В послеоперационном периоде у большинства пациентов имеют место опасные (major) межлекарственные взаимодействия (антикоагулянт + кетопрофен) и высокий риск кровотечений, что требует дальнейшей персонализации антикоагулянтной тромбопрофилактики, которая может быть осуществлена на основе использования фармакогенетических исследований.

Ключевые слова: межлекарственные взаимодействия, прямые пероральные антикоагулянты, эндопротезирование тазобедренного сустава, эндопротезирование коленного сустава, дабигатран, ривароксабан, эноксапарин

ANALYSIS OF DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS UNDERGOING TOTAL HIP OR KNEE REPLACEMENT SURGERY

Morozova T.E., Minnigulov R.M., Yudina I.Y., Lychagin A.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8-2 Trubetskaja st., 119991, Moscow, Russia

Abstract

Objective. The objective of our study was an analysis of drug interactions among elderly patients after major orthopedic surgery in routine clinical practice.

Methods. There was a retrospective pharmacoepidemiologic study including analysis of pharmacotherapy and analysis of drug interactions. The analysis was based on the study of medical records (n=224) from an archive of the clinic of trauma, orthopedics and pathology of joints, Sechenov University. The study involved 182 (81.3%) women, and 42 (18.8%) men; the mean age of the patients was 65±9.5 years. Total hip replacement surgery was performed in 98 patients (43.8%), total knee replacement surgery – in 126 (56.3%). Statistical analysis of data was carried out using SPSS Statistics 18 computer program. The methods of descriptive statistics were used in this study.

Results. In the postoperative period a larger number of patients received dabigatran as thromboprophylaxis (n=200, 89,3%). The patients were taking comedications (from 1 to 5 drugs).

Polypharmacy was noted in 155 patients (69.2%). 800 drug interactions were detected, including 235 major, 533 moderate and 32 minor drug interactions. 200 patients had major dabigatran – ketoprofen interaction. This drug interaction increases the risk of bleeding. Hematuria was reported in 7 patients (3.1%) received dabigatran.

Conclusion. In the postoperative period, all patients received ketoprofen as an analgesic, which has major drug interaction with anticoagulants. In the routine clinical practice, there is a need for further personalization of anticoagulant thromboprophylaxis. The personalization can be achieved by using pharmacogenetic tests.

Keywords: drug interactions, direct oral anticoagulant, total hip replacement surgery, total knee replacement surgery, dabigatran, rivaroxaban, enoxaparin

Введение

Вопросы безопасности фармакотерапии имеют большую актуальность для любых категорий пациентов и особенно для пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) остаются важнейшей проблемой клинической медицины [1].

В группу высокого риска развития ТЭЛА входят пациенты, перенесшие эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, у которых риск тромбоза глубоких вен (ТГВ) может достигать 60% [4]. Фатальная ТЭЛА может развиваться примерно у 1 из 500 пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного сустава (ЭТБС) [3]. Количество проводимых в РФ плановых ЭТБС растет с каждым годом, и в настоящее время ежегодно выполняется около 25 ЭТБС на 100 000 населения [2].

Следует отметить, что эндопротезированию крупных суставов нижних конечностей в основном подвергаются лица пожилого и старческого возраста. По мере увеличения средней продолжительности жизни и старения населения возрастет и потребность в эндопротезировании суставов. Так, в США с 2005 по 2030 г. прогнозируется увеличение потребности в первичном ЭТБС на 174%, а в эндопротезировании коленного сустава (ЭКС) – на 673% [6]. Согласно Глобальному ортопедическому регистру средний возраст таких пациентов составляет около 70 лет [9].

Пациенты пожилого и старческого возраста в большинстве случаев имеют различные сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП), фибрилляция предсердий (ФП) или другие, по поводу которых они получают лекарственную терапию. Одновременный приём нескольких лекарственных средств предполагает повышение риска межлекарственных взаимодействий и повышение потенциального риска развития неблагоприятных побочных реакций (НПР).

Механизмы межлекарственных взаимодействий многообразны и особое внимание в последнее время уделяется межлекарственным взаимодействиям в процессе метаболизма лекарственных средств с участием микросомальных ферментов печени.

Многие лекарственные средства, являясь индукторами или ингибиторами метаболизма антикоагулянтов, назначаемых с целью тромбопрофилактики, могут изменять их концентрацию в крови, приводя к развитию тромбоэмболических, либо геморрагических осложнений.

Так, в частности, в подисследовании крупного международного наблюдательного неинтервенционного исследования XAMOS (n=17701; 37 стран) у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей анализировалась сопутствующая фармакотерапия и ее влияние на исходы тромбопрофилактики с использованием ривароксабана по сравнению с другими антикоагулянтами (низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс, дабигатрана этексилат и другие) [5]. По результатам исследования назначение в фармакотерапии ингибиторов/индукторов СУР3А4/Р-гликопротеина было нечастым в отличие от использования ингибиторов агрегации тромбоцитов (~7%) и НПВП (~52%). Применение НПВП было связано с большей частотой развития геморрагических осложнений.

Стоит отметить, что пациенты из Российской Федерации в этом исследовании участия не принимали, хотя в каждой стране имеются свои различия в структуре сопутствующих заболеваний и в лекарственных назначениях, что оказывает влияние на развитие разных исходов тромбопрофилактики, не смотря на использование одинаковых антикоагулянтов.

В связи с этим целью исследования явился анализ межлекарственных взаимодействий у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, перенесших эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, в условиях реальной клинической практики на примере работы травматолого-ортопедического отделения стационара.

Методика

Было проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование по анализу фармакотерапии и межлекарственных взаимодействий у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей на основе изучения архивных историй болезни клиники травматологии, ортопедии и патологии суставов УКБ №1 Сеченовского Университета.

Для данного анализа было отобрано 224 истории болезни пациентов после эндопротезирования тазобедренного (n=98; 81,3%) или коленного сустава (n=126; 56,3%) в возрасте от 36 до 87 лет (средний возраст – 65±9,5 лет) за период май-июль 2016 г. Женщин было 182 (81,3%), а мужчин – 42 (18,8%). Средняя продолжительность госпитализации составила 14±6 койко-дней.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов были отмечены АГ, ожирение, ХБП, СД, гипотиреоз, нарушения ритма сердца, хронический гастрит, варикозное расширение вен нижних конечностей и прочие (табл. 1).

Таблица 1. Структура сопутствующих заболеваний (основное заболевание: состояние после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава)

Заболевания	Количество пациентов	
	абсолютное	относительное, %
Артериальная гипертензия	197	88
Хронический гастрит	176	78,6
Нарушения функции почек	159	71,4
Ожирение 1, 2, 3 степени	124	55,4
Варикозное расширение вен нижних конечностей	72	32,1
Сахарный диабет 2 типа	23	10,3
Ишемическая болезнь сердца	20	8,9
Постоянная форма ФП	12	5,4
Пароксизмальная форма ФП	3	1,3
Гипотиреоз	9	4
Хроническая сердечная недостаточность I-II ФК	8	3,6
Хронический пиелонефрит	7	3,1
Желудочковая экстрасистолия	8	3,6
Бронхиальная астма, ремиссия	4	1,8
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	4	1,8
Хронический бронхит	4	1,8
Наджелудочковая экстрасистолия	4	1,8
Пароксизмальная форма желудочковой тахикардии	1	0,4
Атриовентрикулярная блокада I степени	1	0,4
Гидронефроз	1	0,4

В ходе исследования проводилась оценка выбора препаратов для антикоагулянтной тромбопрофилактики и сопутствующей лекарственной терапии с анализом межлекарственных взаимодействий. Эффективность медикаментозной тромбопрофилактики оценивали по наличию или отсутствию тромбозмобилических осложнений (ТГВ или ТЭЛА). Безопасность медикаментозной тромбопрофилактики оценивали по наличию или отсутствию геморрагических осложнений.

На основе анализа историй болезни из лекарственных средств в листах назначений был составлен список международных непатентованных наименований лекарственных средств, который был проверен на предмет потенциальных межлекарственных взаимодействий с помощью инструмента “Drug Interactions Checker”, размещенного на сайте www.drugs.com, разработанного компанией Cerner Multum [10]. В данной программе взаимодействия лекарственных средств разделяются по клинической значимости на 3 уровня: major, moderate, minor. Major – опасные межлекарственные взаимодействия, сочетания которых надо избегать, так как риск при их использовании превышает

пользу. Moderate – значимые межлекарственные взаимодействия, которые по возможности следует избегать. Minor – малозначимые межлекарственные взаимодействия с минимальным риском возникновения НПР.

Статистический анализ данных проводился с использованием компьютерной программы для статистической обработки данных SPSS Statistics 18. Применялись методы описательной статистики.

Результаты исследования

Анализ лекарственных назначений показал, что пациентам назначался большой круг лекарственных средств, относящихся к разным классам. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений всем пациентам назначались антикоагулянты, из которых на первом месте стоит дабигатран этексилат (n=200, 89,3%), 13 человек получали эноксапарин натрия (5,8%) и 11 – ривароксабан (4,9%). Также следует указать об обязательном введении в послеоперационном периоде всем пациентам антибактериального препарата цефазолина в течение двух суток и нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) кетопрофена с целью купирования болевого синдрома на протяжении всего периода госпитализации вплоть до выписки.

Помимо этого, по поводу сопутствующих заболеваний пациенты принимали от 1 до 5 лекарственных средств. Таким образом, общее количество лекарственных средств, принимаемых одновременно составляло от 4 до 8 (табл. 2).

Таблица 2. Количество лекарственных средств, принимаемых одновременно пациентами, перенесшими эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава

Количество лекарственных средств	Количество пациентов	
	абсолютное	относительное, %
4	31	13,8
5	49	21,9
6	36	16,1
7	28	12,5
8	11	4,9

Анализ структуры назначения лекарственных средств показал, что наиболее часто назначались бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретики, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII) и блокаторы кальциевых каналов (БКК) (табл. 3).

Среди сопутствующих лекарственных средств имели место лекарственные средства, которые являются ингибиторами СYP3A4 (14,7%) или ингибиторами Р-гликопротеина (6,7%), это такие лекарственные средства, как амлодипин, нифедипин, аторвастатин, симвастатин и амиодарон (табл. 4), однако частота использования этих лекарственных средств невелика.

Анализ межлекарственных взаимодействий показал, что всего выявлено 800 комбинаций лекарственных средств, которые были проанализированы по степени риска развития НПР. Опасных (major) межлекарственных взаимодействий было 235 (табл. 5), значимых (moderate) – 533 (табл. 6, из таблицы исключены межлекарственные взаимодействия, встретившиеся ≤4 раз) и малозначимых (minor) – 32.

Как видно из табл. 5 опасное (major) межлекарственное взаимодействие кетопрофена с дабигатраном имело место у подавляющего большинства пациентов, что требует особого внимания врача к этим пациентам. Предполагаемый механизм связан с тем, что НПВП ингибируют циклооксигеназу-1 в тромбоцитах, в результате чего подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбксана А2. Помимо опасных (major) межлекарственных взаимодействий у многих пациентов отмечались значимые (moderate) взаимодействия кетопрофена с такими лекарственными средствами, как bisoprolol, losartan, enalapril, indapamide, hydrochlorothiazide, amlodipine и perindopril (табл. 6). Кетопрофен за счет ингибирования синтеза простагландина способен уменьшать гипотензивный эффект данных лекарственных средств.

Таблица 3. Структура назначения лекарственных средств для терапии сопутствующих заболеваний

Лекарственные группы	Лекарственные средства	n	%	всего, n	всего, %
Бета-адреноблокаторы	Bisoprolol	76	33,9	92	41
	Metoprolol	11	4,9		
	Nebivolol	4	1,8		
	Betaxolol	1	0,4		
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Enalapril	35	15,6	58	25,9
	Perindopril	9	4,0		
	Lisinopril	7	3,1		
	Fosinopril	3	1,3		
	Quinapril	1	0,4		
	Ramipril	3	1,3		
Диуретики	Indapamide	25	11,1	45	20,0
	Torsemide	11	4,9		
	Hydrochlorothiazide	5	2,2		
	Furosemide	3	1,3		
	Spirolactone	1	0,4		
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Losartan	24	10,7	31	13,8
	Valsartan	7	3,1		
Блокаторы кальциевых каналов	Amlodipine	19	8,5	23	10,3
	Lercanidipine	1	0,4		
	Nifedipine	3	1,3		
Антагонисты рецепторов ангиотензина II + диуретик	Losartan + Hydrochlorothiazide	20	8,9	20	8,9
Ингибиторы протонного насоса	Omeprazole	16	7,1	16	7,1
Гормоны щитовидной железы	Levothyroxine	9	4,0	9	4,0
Гастропротекторы	DE-NOL	8	3,6	8	3,6
Статины	Atorvastatin	4	1,8	8	3,6
	Simvastatin	4	1,8		
Антиаритмические средства	Amiodarone	7	3,1	7	3,1
Гипогликемические средства	Metformin	5	2,2	12	5,4
	Gliclazide	3	1,3		
	Glimepiride	1	0,4		
	Insulin	3	1,3		

Таблица 4. Индукторы Р-гликопротеина, ингибиторы Р-гликопротеина и ингибиторы CYP3A4 среди лекарственных средств для терапии сопутствующих заболеваний

Лекарственные средства	n	%	Индуктор Р-гликопротеина	Ингибитор Р-гликопротеина	Ингибитор CYP3A4
Spirolactone	1	0,4	+	-	-
Amlodipine	19	8,5	-	-	+
Nifedipine	3	1,3	-	-	+
Atorvastatin	4	1,8	-	+	+
Simvastatin	4	1,8	-	+	-
Amiodarone	7	3,1	-	+	+

Анализ эффективности, проводимой тромبوпротекции показал, что у пациентов не было выявлено не одного случая тромбозомболических осложнений.

Анализ безопасности, который включал оценку развития геморрагических осложнений, показал 7 случаев (3,1%) гематурии среди пациентов, получавших дабигатрана этексилат.

Таблица 5. Варианты опасных (major) межлекарственных взаимодействий (n=235) в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава

Межлекарственные взаимодействия	Количество межлекарственных взаимодействий	
	абсолютное	относительное, %
Ketoprofen ↔ Dabigatran	200	85,1
Ketoprofen ↔ Enoxaparin	15	6,4
Ketoprofen ↔ Rivaroxaban	9	3,8
Ketoprofen ↔ Methotrexate	4	1,7
Amlodipine ↔ Simvastatin	3	1,3
Enalapril ↔ Losartan	3	1,3
Spironolactone ↔ Losartan	1	0,4

Таблица 6. Варианты значимых (moderate) межлекарственных взаимодействий (n=533) в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава

Межлекарственные взаимодействия	Количество межлекарственных взаимодействий	
	абсолютное	относительное, %
Ketoprofen ↔ Bisoprolol	77	14,4
Ketoprofen ↔ Losartan	41	7,7
Enalapril ↔ Ketoprofen	39	7,3
Ketoprofen ↔ Indapamide	33	6,2
Ketoprofen ↔ Hydrochlorothiazide	28	5,3
Ketoprofen ↔ Amlodipine	25	4,7
Ketoprofen ↔ Perindopril	24	4,5
Indapamide ↔ Bisoprolol	21	3,9
Amlodipine ↔ Bisoprolol	17	3,2
Indapamide ↔ Perindopril	16	3
Omeprazole ↔ Dabigatran	13	2,4
Cefazolin ↔ Torasemide	12	2,3
Bisoprolol ↔ Hydrochlorothiazide	12	2,3
Ketoprofen ↔ Torasemide	12	2,3
Ketoprofen ↔ Metoprolol	11	2,0
Bisoprolol ↔ Torasemide	7	1,3
Enalapril ↔ Hydrochlorothiazide	7	1,3
Ketoprofen ↔ Digoxin	5	0,9
Ketoprofen ↔ Lisinopril	5	0,9
Ketoprofen ↔ Valsartan	5	0,9

Обсуждение результатов исследования

Эндопротезированию крупных суставов нижних конечностей в основном подвергаются лица пожилого и старческого возраста, имеющие в большинстве случаев различные сопутствующие заболевания, по поводу которых принимают лекарственные средства. Средний возраст пациентов в нашем исследовании составил $65 \pm 9,5$ лет, что совпадает с данными других исследований [5, 8]. В структуре сопутствующих заболеваний в нашем исследовании преобладали АГ, гастрит, СД, ИБС и другие, что по некоторым показателям совпадает с особенностями пациентов, перенесших эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, в других странах [5].

В клинической практике для целей тромбопрофилактики осуществился переход с нефракционированного гепарина на низкомолекулярные гепарины, а на данный момент в руках врача для использования появились прямые пероральные антикоагулянты, которые более удобны в применении и не требуют мониторинга системы гемостаза.

Однако в послеоперационном периоде особое значение приобретают вопросы межлекарственных взаимодействий. В частности, для обезболивания принимают НПВП кетопрофен (неселективный ингибитор циклооксигеназы), который имеет опасные (major) фармакодинамические межлекарственные взаимодействия с антикоагулянтами. Данный факт требует особого внимания и

мониторинга за безопасностью лекарственной терапии со стороны врачей. Следует отметить, что в РФ с целью обезболивания после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей в основном назначаются НПВП, что может отличаться от клинической практики в других странах, где для обезболивания могут применяться другие группы лекарственных средств [5]. Также выявляются дополнительные опасные (major) межлекарственные взаимодействия с такими лекарственными средствами, как метотрексат, амлодипин, симвастатин, лозартан и спиронолактон. Помимо опасных (major) у многих пациентов в большом количестве наблюдаются и значимые (moderate) межлекарственные взаимодействия.

Анализ безопасности тромбопрофилактики показал, что в нашем исследовании из геморрагических осложнений были выявлены небольшие кровотечения, в частности, гематурия, развившаяся у 3,1% пациентов, получавших дабигатрана этексилат. Гематурия, предполагается, была связана с использованием мочевого катетера, при установке которого может происходить повреждение слизистой оболочки уретры с последующим небольшим кровотечением на фоне антикоагулянтной тромбопрофилактики.

В большинстве случаев врач не может отказаться от использования указанных выше межлекарственных взаимодействий. В реальной клинической практике имеется потребность в дальнейшем повышении безопасности и эффективности тромбопрофилактики, которая может быть реализована посредством персонализации антикоагулянтной тромбопрофилактики, в частности, на основе использования фармакогенетических исследований.

С учетом того, что современная медицина постоянно повышает стандарты безопасности для лекарственной терапии, следующим шагом является определение генетических особенностей пациента. Говоря о персонализации ведения антикоагулянтной тромбопрофилактики, такая работа уже ведется и с каждым днем появляется все больше информации о полиморфизмах генов, которые оказывают влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. В частности, в рамках подисследования RE-LY [7] у 32,8% пациентов был обнаружен полиморфный маркер rs 2244613 гена CES1 (кодирует печеночную карбоксиэстеразу), носительство которого было ассоциировано с более низкой концентрацией активного метаболита дабигатрана в плазме крови. Особое значение фармакогенетическое тестирование будет иметь для пациентов, принимающих несколько лекарственных средств, среди которых могут быть опасные (major) межлекарственные взаимодействия.

Заключение

Таким образом, пациенты, подвергающиеся эндопротезированию крупных суставов нижних конечностей, это в основном люди пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, среди которых наиболее распространены АГ, СД, ИБС, ХСН и другие. По поводу коморбидных состояний пациенты получают лекарственную терапию.

С целью тромбопрофилактики пациенты в основном получали прямые пероральные антикоагулянты, такие как дабигатрана этексилат и ривароксабан. В послеоперационном периоде для обезболивания всем пациентам назначается НПВП кетопрофен, который имеет опасное (major) фармакодинамическое межлекарственное взаимодействие с антикоагулянтами. Также у пациентов отмечаются опасные и значимые межлекарственные взаимодействия с лекарственными средствами из сопутствующей терапии. Учитывая, что в большинстве случаев врач не может отказаться от опасных (major) межлекарственных взаимодействий, улучшение безопасности и эффективности антикоагулянтной тромбопрофилактики может быть осуществлено на основе использования фармакогенетических исследований.

Литература (references)

1. Акчурин Р.С., Андрияшкин В.В., Арутюнов В.В. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) // Флебология. – 2015. – Т.4, №9-2. – С. 5. [Akchurin R.S., Andrijashkin V.V., Arutjunov V.V. I dr. *Flebologija*. Phlebology. – 2015. – V.4, N 9-2. – P. 5. (in Russia)].
2. Кавалерский Г.М., Середа А.П., Мурылев В.Ю. и др. 2D-планирование эндопротезирования тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2015. – Т.4, №78. – С. 95-102. [Kavalerskij G.M., Sereda A.P., Murylev V.Ju. et al. *Travmatologija i ortopedija Rossii*. Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2015. – V.4, N78. – P. 95-102. (in Russia)].
3. Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients // *Circulation*. – 2004. – V.110, N24 Suppl.1. – P. IV4-12.

4. Geerts W.H., Heit J.A., Clagett G.P. et al. Prevention of Venous Thromboembolism // Chest. – 2001. – V.119, N1. – P. 132-175.
5. Kreutz R., Haas S., Holberg G. et al. Rivaroxaban compared with standard thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery: co-medication interactions // British journal of clinical pharmacology. – 2016. – V.81, N4. – P. 724-734.
6. Kurtz S., Ong K., Lau E. et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030 // The Journal of bone and joint surgery. American volume. – 2007. – V.89, N4. – P. 780-785.
7. Paré G., Eriksson N., Lehr T. et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding // Circulation. – 2013 – V.127, N13. – P. 1404-1412.
8. Turpie A.G., Haas S., Kreutz R. et al. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment // Thrombosis and haemostasis. – 2014. – V.112, N1. – P. 94-102.
9. Waddell J., Johnson K., Hein W. et al. Orthopaedic practice in total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: results from the Global Orthopaedic Registry (GLORY) // American journal of orthopedics (Belle Mead, N.J.). – 2010. – V.39, N9. – P. 5-13.
10. Чекер межлекарственных взаимодействий. URL: https://www.drugs.com/drug_interactions.html (дата обращения: 12.02.2018).

Информация об авторах

Морозова Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). E-mail: temorozova@gmail.com

Миннигулов Радик Мисхатович – аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). E-mail: radik.minnigulov@gmail.com

Юдина Ирина Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). E-mail: ikozlovskaya@mail.ru

Лычагин Алексей Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России, директор клиники травматологии, ортопедии и патологии суставов Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). E-mail: dr.lychagin@mail.ru

УДК 618.56-005.1

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ГЕМОСТАЗА ВО ВРЕМЯ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

© Мусин И.И.¹, Ящук А.Г.¹, Масленников А.В.¹, Гайсина К.А.¹, Иваха В.И.², Шугинова В.В.², Искадарова А.Р.³

¹Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

²Республиканский клинический перинатальный центр Республики Башкортостан, Россия, 450106, Уфа, ул. Батырская, 41

³Городская клиническая больница №3, Россия, 450024, Уфа, Демский район, ул. Правды, 19

Резюме

Цель. Целью исследования являлась оценка эффективности компрессионных швов в раннем послеоперационном периоде в условиях предшествующих длительных родов.

Методика. Обследовано 36 женщин за последние 10 мес., которым были наложены гемостатические швы на матку во время проведения акушерских операций.

Результаты. Показаниями для проведения оперативного родоразрешения послужили: несостоятельность рубца на матке в 44,4% случаев (у 16 женщин), в 16,6% (у 6 женщин) – субкомпенсированная гипоксия плода, в 11,1% (у 4 женщин) – декомпенсированная гипоксия плода, в 13,5% (у 5 женщин) – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, в 5,5% (у 2 женщин) – вторичная слабость родовой деятельности и в 5,5% (у 2 женщин) слабость потужного периода, в 2,7% (у 1 женщины) клинически узкий таз. В 38,8% случаев (у 14 женщин) наложены дополнительные компрессионные швы на матку. В 30,5% случаев (11-ти женщинам) производилась перевязка сосудистого пучка, с целью остановки кровотечения при гипотонии матки. Так же в 8,3% случаев перевязывали яичниковую артерию, в 8,3% – маточную артерию и в 2,7% – внутреннюю подвздошную артерию. Ни у одной из пациенток осложнений в раннем послеродовом периоде не наблюдалось.

Заключение. Гемостатические швы эффективны в борьбе с послеродовыми кровотечениями, легко выполняются и позволяют сохранить матку.

Ключевые слова: послеродовые кровотечения, компрессионные швы на матку

EXPERIENCE OF SURGICAL HEMOSTASIS DURING CESAREAN SECTION

Musin I.I.¹, Yaschuk A.G.¹, Maslennikov A.V.¹, Gaisina K.A.¹, Ivakha V.I.², Shuginova V.V.², Iskandarova, A.R.³

¹Bashkir State Medical University, 3, Lenin St., 450000, Ufa, Russia

²Republican Clinical Perinatal Center, 41, Batyrskaya St., 450106, Ufa, Russia

³City Clinical Hospital №3, 19, Pravdy St., 450024, Ufa, Russia

Abstract

Objective. The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of compression sutures in the early postoperative period accompanied by the preceding long labor.

Methods. The study included 36 women, who were imposed hemostatic sutures on the uterus, in view of the increased bleeding over the past 10 months.

Results. Indications for operative delivery were as follows: dehiscence of uterine scar in 44.4% of cases (16 women), in 16.6% (6 women) – subcompensated fetal hypoxia, in 11.1% (4 women) – decompensated fetal hypoxia, in 13.5% (5 females) – premature detachment of normally situated placenta, in 5.5% (2 women) – secondary weakness of labor activity, and in 5.5% (2 women) – weak bearing-down period, and in 2.7% (1 female) – clinically narrow pelvis. 38.8% of cases (14 women) underwent additional compression sutures on the uterus. In 30.5% (11 women) ligation of the vascular bundle was performed to stop bleeding in hypotension uterus. In 8.3% cases the ovarian artery was ligated, in 8.3% – the uterine artery and in 2.7% – the internal iliac artery. None of the patients had complications in the early postpartum period.

Conclusions. Hemostatic sutures are effective in controlling postpartum hemorrhage, easily performed and allow to save the uterus.

Keywords: postpartum hemorrhage, compression sutures on the uterus

Введение

Кровотечения – основная причина материнской смертности в мире. От акушерских кровотечений ежегодно умирают 127 000 женщин, что составляет 25% от всех материнских смертей [2, 3]. Частота кровотечений в раннем послеродовом периоде составляет 2-5 % от общего количества родов [1]. Основными причинами кровотечения являются несостоятельность рубца на матке (в 44,4% случаев), субкомпенсированная гипоксия плода (в 16,6% случаев) и декомпенсированная гипоксия плода (в 11,1% случаев). Известно, что длительность второго периода родов более 20 мин. ассоциирована с повышенным риском послеродовых кровотечений, при этом каждые дополнительные 10 мин. потуг повышают этот риск на 10% [8].

В настоящее время существуют различные способы остановки акушерских кровотечений: медикаментозные (введение утеротоников, прокоагулянтов, антифибринолитиков), механические (ручное обследование стенок полости матки, клеммирование маточных артерий, введение внутриматочного гемостатического баллона) и хирургические. При отсутствии эффекта от применения консервативного лечения (медикаментозного и механического способов), переходят к оперативной остановке кровотечения, которая включает в себя наложение компрессионных гемостатических швов на матку (B-Lynch, Перейра), лигирование сосудистых пучков (маточных и яичниковых артерий), перевязку или эмболизацию внутренних подвздошных артерий, а при неэффективности указанных методик – ампутацию или экстирпацию матки.

Наложение компрессионных швов на матку в настоящее время является общепризнанной методикой хирургического гемостаза во время акушерских операций. Операции с наложением швов по B-Lynch позволяют сохранить матку, ее менструальную и репродуктивную функцию, а так же в большинстве случаев – добиться полного контроля над кровотечением, не позволяя ему перейти из тяжёлого в массивное [7]. Особенно важно завершить хирургические манипуляции до момента истощения факторов свёртывания крови и развития гипокоагуляционной стадии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови, когда к гипотоническому маточному кровотечению присоединится коагулопатическое, существенно ухудшая прогноз для пациентки. Известно, что для каждого снижения фибриногена на 1 г/л от исходного уровня риск массивного кровотечения увеличивается в 2,6 раз [10].

Таким образом, при отсутствии эффекта от консервативного лечения необходимо своевременно переходить к выполнению хирургического гемостаза, целью которого является снижение объема и тяжести острой кровопотери и возможность избежать удаления органа, сохранив репродуктивный потенциал.

Цель исследования – оценка эффективности компрессионных швов в раннем послеоперационном периоде в условиях предшествующих длительных родов.

Методика

Были рассмотрены все случаи наложения гемостатических компрессионных швов на матку во время кесарева сечения, при несостоятельности рубца на матке и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты за последние 10 мес. 2017 г. на клинических базах ФГБОУ ВО БГМУ.

Ретроспективно были оценены истории родов 36 женщин с несостоятельностью рубца на матке после кесарева сечения и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, которым были наложены гемостатические компрессионные швы на матку интраоперационно. Средний возраст пациенток составил 29±8 лет (от 21 до 38 лет). Проводилась оценка состояния женщин в раннем послеоперационном периоде после наложения компрессионных швов по следующим параметрам: анализ крови (табл. 1), гемостазиограмма (табл. 2), гемотрансфузии (табл. 3), ультразвуковое исследование органов малого таза (табл. 4). Коррекция нарушений параметров гемостаза проводилась согласно Приказу МЗ РФ от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Статистическая обработка полученных результатов осуществлена с помощью программ Statistica 8.0 и Excel 2010.

Результаты исследования

Среди обследованных женщин 25% (9 женщин) составили первородящие, 76 % (27 женщин) - повторнородящие. В 22,2% случаев (у 8 женщин) данная беременность была первая, в 13,8% (у 5 женщин) – вторая, а в 64% (23 женщины) – третья и более. По данным гинекологического анамнеза у обследуемых менархе наступило в возрасте 13 ± 2 лет. Менструальный цикл характеризовался периодичностью 29-30 дней, длительностью менструаций 4-5 дней. В среднем начало половой жизни обследуемые женщины отметили в 19 ± 3 лет.

У обследуемых рожениц длительность 1 периода родов в среднем составила 5 часов. Отхождение вод было своевременное. Всем женщинам проводилось кесарево сечение на сроке гестации 37-38 нед. Показаниями для проведения оперативного родоразрешения послужили: несостоятельность рубца на матке в 44,4% случаев (у 16 женщин), в 16,6% (у 6 женщин) – субкомпенсированная гипоксия плода, в 11,1% (у 4 женщин) – декомпенсированная гипоксия плода, в 13,5% (у 5 женщин) – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, в 5,5% (у 2 женщин) – вторичная слабость родовой деятельности и в 5,5% (у 2 женщин) слабость потужного периода, в 2,7% (у 1 женщины) клинически узкий таз. Кровопотеря колебалась от 700 до 1800 мл. Объем кровопотери в 75% случаев (27 женщин) составил до 1000 мл, в 25% – от 1000 до 1800 мл. Средний вес новорожденных колебался в пределах 2800 ± 800 г. Состояние новорожденных в среднем оценено на 7-8 баллов по шкале Апгар. С целью профилактики кровотечения у женщин группы высокого риска применялся карбетоцин. При отсутствии эффекта от консервативных мероприятий и нарастании объема кровопотери применялись хирургические методы остановки кровотечения.

Вследствие продолжающегося кровотечения интраоперационно на матку были наложены гемостатические компрессионные швы в 38,8% случаев (14 женщин).

В послеоперационном периоде наложенные швы провисают, нивелируют компрессию матки. Происходит восстановление физиологического интрамурального кровотока. Впоследствии лигатуры рассасываются согласно срокам биодegradации кетгута.

В 30,5% случаев (11 женщин) производилась перевязка сосудистого пучка с целью остановки кровотечения при гипотонии матки. Так же в 8,3% случаев (3 женщины) перевязывали яичниковую артерию, в 8,3% (3 женщины) – маточную артерию и в 2,7% (2 женщины) – внутреннюю подвздошную артерию. Данный метод способствует быстрой остановке кровотечения, выраженному сокращению матки и, как следствие, сохранению органа. Ни в одном из случаев после перевязки маточных, яичниковых и внутренних подвздошных артерий не наблюдались некроз матки и яичников. В послеоперационном периоде отмечали восстановление гемодинамики маточных и яичниковых артерий с обеих сторон при проведении доплерометрии.

Таблица 1. Оценка состояния гемостаза женщин в раннем послеродовом (послеоперационном) периоде

Объем кровопотери, мл	Общий анализ крови		
	Показатели	До операции	После операции
700-1000	Эритроциты ($10^{12}/л$)	$3,6\pm 0,5$	$4,2\pm 0,1$
	Лейкоциты ($10^9/л$)	$8,6\pm 1,9$	$8,5\pm 2$
	Тромбоциты ($10^9/л$)	$166,5\pm 15,5$	$197,3\pm 75$
	Гемоглобин (г/л)	$116\pm 10,5$	$176,5\pm 63,5$
	СОЭ (мм/ч)	42 ± 8	$36,5\pm 1,5$
1000-1500	Эритроциты ($10^{12}/л$)	$3,9\pm 0,5$	$3,5\pm 0,9$
	Лейкоциты ($10^9/л$)	$9\pm 0,1$	$8,5\pm 1$
	Тромбоциты ($10^9/л$)	247 ± 20	$272,3\pm 5,3$
	Гемоглобин (г/л)	$108,5\pm 3,5$	$96,5\pm 22,5$
	СОЭ (мм/ч)	35 ± 1	$36,3\pm 2,3$
1500-1800	Эритроциты ($10^{12}/л$)	$3,4\pm 0,1$	$3,8\pm 0,17$
	Лейкоциты ($10^9/л$)	$6,9\pm 0,9$	$8,5\pm 1,75$
	Тромбоциты ($10^9/л$)	106 ± 19	170
	Гемоглобин (г/л)	$71\pm 8,5$	$101,5\pm 10,5$
	СОЭ (мм/ч)	32 ± 3	$33,5\pm 3,5$

Таблица 2. Оценка состояния свертывающей системы женщин в раннем послеродовом (послеоперационном) периоде

Объем кровопотери, мл	Гемостазиограмма		
	Показатели	До операции	После операции
700-1000	Время свертывания (мин.)	3,15	3,25
	Фибриноген (г/л)	4,1±0,5	4,2
	АЧТВ (с)	36,5±3,4	37,8
	РФМК (мг%)	6,7±3,5	10
1000-1500	Время свертывания (мин.)	3,1	3,44
	Фибриноген (г/л)	3,5±0,4	3,8
	АЧТВ (с)	30,9±3	28
	РФМК (мг%)	8±1,5	7
1500-1800	Время свертывания (мин.)	3,21	3,4
	Фибриноген (г/л)	3,8±0,7	3,8±0,5
	АЧТВ (с)	30,3±0,3	30,7±2,2
	РФМК (мг%)	9,5±0,5	9,5±0,5

Таблица 3. Данные по проведению гемотрансфузии женщинам эритроцитарной массой с целью восполнения кислородной емкости крови и свежзамороженной плазмой для восполнения факторов свертывания крови интраоперационно и в раннем послеродовом (послеоперационном) периоде

Объем кровопотери, мл	Количество переливаний	Объем переливаний	
		Эритроцитарная взвесь	Свежзамороженная плазма
1500	1	Эритроцитарная взвесь	373 мл
1800	7	Свежзамороженная плазма	290 мл
			280 мл
			300 мл
		Эритроцитарная взвесь	2 дозы по 15 мл
			313 мл
			293 мл
		Эритроцитарная взвесь	303 мл

Таблица 4. Данные ультразвукового исследования органов малого таза женщин в послеоперационном периоде

Объем кровопотери, мл	Показатели УЗИ
700-1000	Матка размеры 129±2×73±7×106,6±8 мм. Полость матки сомкнута. Миометрий в области рубца – однородный, деформация наружного/внутреннего контура полости матки – нет. Признаки несостоятельности рубца на матке – отсутствуют. Область придатков матки без особенностей. Темп инволюции матки соответствует норме.
1000-1500	Матка размеры 124±5,6×69,6±4,6×110±10 мм. Полость матки сомкнута. Миометрий в области рубца – однородный, деформация наружного/внутреннего контура полости матки – нет. Признаки несостоятельности рубца на матке – отсутствуют. Область придатков матки без особенностей. Темп инволюции матки соответствует норме.
1500-1800	Матка размеры 128±5,5×70,1±3,6×111±9,2 мм. Полость матки сомкнута. Миометрий в области рубца – однородный, деформация наружного/внутреннего контура полости матки – нет. Признаки несостоятельности рубца на матке – отсутствуют. Область придатков матки без особенностей. Темп инволюции матки соответствует норме.

Обсуждение результатов исследования

Своевременный переход от консервативных к хирургическим методам лечения послеродового кровотечения в виде наложения компрессионных швов на матку позволяет минимизировать объём кровопотери у пациента, сохранить состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза в пределах допустимых для послеродового периода значений. Это, в свою очередь, препятствует развитию акушерского ДВС – синдрома и присоединению к

гипотоническому кровотечению ещё и коагулопатического. Так, в проведённом исследовании ни у одной пациентки показатели свёртывающей системы крови не имели признаков ДВС – синдрома. Лабораторно удалось зафиксировать лишь некоторое увеличение содержания растворимых фибрин – мономерных комплексов, что является реакцией организма на перенесённую хирургическую травму. Необходимо подчеркнуть, что поддержка адекватного состояния системы гемостаза особенно важна при гипотонических кровотечениях, так как продукты деградации фибрина при активном тромбообразовании действуют на миометрий токолитически. В такой ситуации увеличивается объём кровопотери, снижаются показатели красной крови [5]. В нашем исследовании ни в одном случае не было зафиксировано признаков чрезмерной активации системы гемостаза, что позволило минимизировать объём кровопотери и сохранить матку.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза в послеродовом (послеоперационном) периоде было выявлено: полость матки сомкнута, признаки несостоятельности рубца на матке отсутствовали, область придатков матки без особенностей, темп инволюции матки соответствовал норме. Осложнений в послеродовом (послеоперационном) периоде не наблюдалось.

Наложение гемостатических швов способствует остановке кровотечения и, как следствие, позволяет избежать проведение гистерэктомии. Ни в одном из анализируемых случаев после наложения швов не отмечалось некроза матки и яичников. Гемостатические швы эффективны в борьбе с тяжёлыми послеродовыми кровотечениями, легко выполняются и позволяют сохранить матку.

Заключение

Таким образом, строгое следование клиническим протоколам, применение современных эффективных методов борьбы с массивными акушерскими кровотечениями позволят практикующим врачам сохранить женщине не только жизнь, но и ее репродуктивный потенциал. Наложение компрессионных швов на матку при своевременном выполнении является эффективной и безопасной хирургической методикой в комплексе лечебных мероприятий по остановке и профилактике гипотонических кровотечений.

Литература (references)

1. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике // СПб: СпецЛит. – 2007. – 400 с. [Ailamazyan E.K. *Neotlozhnaya pomoshch' pri ekstremal'nykh sostoyaniyakh v akusherskoi praktike*. Emergency care in extreme conditions in obstetric practice. SPb.: SpetsLit. – 2007. – 400 p. (in Russian)]
2. Барышев Б.А. Современные подходы к инфузионно-трансфузионной терапии акушерских кровотечений // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – №1. – С. 66-71. [Baryshev B.A. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. Journal of obstetrics and women's diseases. – 2003. – N1. – P. 66-71. (in Russian)]
3. Волков А.Е. Гемодинамика матки после хирургического гемостаза при акушерских кровотечениях. // Журнал SonoAce Ultrasound. – 2014. – №26. – С. 34-41. [Volkov A.E. *Zhurnal SonoAce Ultrasound*. Journal SonoAce Ultrasound. – 2014. – №26. – P. 34-41. (in Russian)]
4. Шифман Е.М., Куликов А.В., Кругова Л.В., Варганов В.Я., Маршалов Д.В. Безопасность применения утеротоников: что должен знать анестезиолог-реаниматолог? // Журнал Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т.62. – №3. – С. 220-224. [Shifman E.M., Kulikov A.V., Krugova L.V., Vartanov V.Ya., Marshalov D.V. *Zhurnal Anesteziologiya i reanimatologiya*. Journal Anesthesiology and intensive care. – 2017. – V.62, N3. – P. 220-224. (in Russian)]
5. Ящук А.Г., Масленников А.В., Ширяев А.А. Ауноктионирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. // Практическая медицина. – 2016. – №1 (93). – С. 37-40. [Yashchuk A.G., Maslennikov A.V., Shiryayev A.A. *Prakticheskaja medicina*. Practical medicine. – 2016. – N1 (93). – P. 37-40. (in Russian)]
6. Ali M.K., Badee A.Y., Abbas A.M., Shazly S.A. A novel technique for modified B-lynch suture for the control of atonic postpartum haemorrhage // Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2013. – P. 94-97
7. Dahlke Joshua D. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2015. – V.213, N1 – P. 76.
8. Dionne M.-D., Deneux-Tharoux C., Dupont C. et al. Duration of Expulsive Efforts and Risk of Postpartum Hemorrhage in Nulliparous Women: A Population-Based Study. Duan T., ed. // PLoS ONE. – 2015. – V.10, N11. – P. e0142171.

9. Jonsson M., Hanson U., Lidell C., Norde'n-Lindeberg S. ST depression at caesarean section and the relation to oxytocin dose. A randomized controlled trial // An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2010. – V.117. – P. 76-83.
10. Kobayashi T. Obstetrical disseminated intravascular coagulation score. // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2014. – V.40 (6). – P. 1500-1506.
11. Mesbah Y., Ragab A., Fialla E., Barakat R., Ahmed Ragab. Emergency peripartum hysterectomy: The experience of a tertiary referral hospital. // Open access, Research article Middle East Fertility Society Journal. – 2013. – V.18, N2. – P. 89-93.
12. Nihal Al Riyami, Dini Hui, Elaine Herer et al. Uterine Compression Sutures as an Effective Treatment for Postpartum Hemorrhage: Case Series // American Journal of Perinatology Reports. – 2011. – V.1(1). – P. 47-52.
13. Thomas F. Baskett, M.B. Uterine Compression Sutures for Postpartum Hemorrhage – Efficacy, Morbidity, and Subsequent Pregnancy // Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2017. – V.110, N1. – P. 68-71.

Информация об авторах

Мусин Ильнур Ирекович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ilnur-musin@yandex.ru

Яцук Альфия Галимовна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alfia_galimovna@mail.ru

Масленников Антон Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mas-anton@narod.ru

Гайсина Карина Альбертовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gajsina-karina@yandex.ru

Иваха Владимир Иванович – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Республиканского клинического перинатального центра Республики Башкортостан. E-mail: ivakhastas@gmail.com

Шугинова Виктория Викторовна – заведующая родовым отделением Республиканского клинического перинатального центра Республики Башкортостан. E-mail: donnaavav@gmail.com

Искандарова Алия Раифовна – врач акушер-гинеколог акушерского отделения ГБУЗ РБ Городская клиническая больница №3. E-mail: aliya-i@yandex.ru

УДК 616.514+615.356

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИТАМИНА D В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ АКТИВНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЫ

© Витчук А.В.¹, Ковригина Н.В.¹, Аксенова С.А.¹, Слабкая Е.В.¹, Волкова Е.В.², Битюцкая В.В.², Мешкова Р.Я.¹

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²Областной центр аллергологии и иммунологии, Россия, 214006, Смоленск, Фрунзе, 40

Резюме

Цель. Определить клиническую эффективность применения витамина D в комплексной терапии больных хронической спонтанной крапивницей с различной степенью активности крапивницы.

Методика. В исследование было включено 50 больных хронической спонтанной крапивницей старше 18 лет. Все больные были разделены на группы в зависимости от активности крапивницы, которую определяли до начала исследования по показателям валидированной шкалы UAS-7. В группу №1 вошло 16 больных, имевших легкую активность крапивницы; в группу №2 – 20 больных со средне-тяжелой активностью заболевания; в группу №3 – 14 больных с тяжелой активностью. Всем больным дополнительно к базисной терапии был добавлен водный раствор витамина D3 в дозировке 10000 ЕД/сут. Длительность приема витамина D3 составляла 4 нед. Эффективность проводимой терапии определяли путем повторного определения UAS-7 у больных по окончании 4-х недельного курса приема витамина D3.

Результаты. Применение витамина D3 достоверно уменьшило активность хронической спонтанной крапивницы у больных с тяжелой и средне-тяжелой формой заболевания, тогда как у пациентов с легкой активностью заболевание эффекта от лечения достигнуто не было.

Заключение. Применение витамина D3 в дозе 10000 ЕД/сут на протяжении 4 нед. в комплексной терапии хронической спонтанной крапивницы приводит к положительному клиническому эффекту у пациентов, независимо от начального уровня витамина D у них.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница, витамин D, шкала активности крапивницы

CLINICAL EFFICACY OF VITAMIN D IN COMPLEX THERAPY OF VARYING DEGREES OF ACTIVITY OF CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

Vitchuk A.V.¹, Kovrigina N.V.¹, Aksenova S.A.¹, Slabkaya E.V.¹, Volkova E.V.², Bityutskaya V.V.², Meshkova R.Ya.¹

¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

²Smolensk Regional Department of Allergy and Clinical Immunology, 40, Frunze St., 214006, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. The aim of the study was to determine the clinical efficacy of vitamin D in complex therapy of patients with chronic spontaneous urticaria with varying degrees of its activity.

Methods. The study included 50 patients with chronic spontaneous urticaria over 18 years of age. All patients were divided into groups, depending on the activity of urticaria, which was determined before the study began on the indicators of the validated UAS-7 scale. Group 1 included 16 patients with mild urticaria; Group 2 – 20 patients with medium-heavy disease activity; Group 3 – 14 patients with severe activity. All patients in addition to the basic therapy received an aqueous solution of vitamin D3 at a dosage of 10,000 units / day. The duration of vitamin D3 intake was 4 weeks. The effectiveness of the therapy was determined by re-determining UAS-7 in patients at the end of a 4-week course of vitamin D3 intake.

Results. The use of vitamin D3 significantly reduced the activity of chronic spontaneous urticaria in patients with severe and moderate-severe disease, while in patients with mild activity, the disease effect from treatment was not achieved.

Conclusion. The use of vitamin D3 at a dose of 10,000 units per day for 4 weeks in complex treatment of chronic spontaneous urticaria leads to a positive clinical effect in patients, regardless of the initial level of vitamin D in them.

Keywords: chronic spontaneous urticaria, vitamin D, urticaria activity score

Введение

Лечение хронической спонтанной крапивницы (ХСК) – это сложный и до конца не решенный вопрос [2]. Основой терапии заболевания является применение антигистаминных препаратов (АГП), блокирующих эффекты гистамина, который выделяется из дегранулирующих тучных клеток [2]. Однако, хороший эффект от АГП отмечают не более 50% всех больных [2]. Это вызывает необходимость поиска альтернативных препаратов, способных оказывать влияние на патогенетические аспекты заболевания. Таким препаратом может являться витамин D, который связывается со специфическими ядерными рецепторами в тучной клетке, что приводит к активации соответствующих генов в мастоците [3]. К геномным эффектам витамина D относят: торможение активации и дегрануляции тучных клеток, угнетение образования мастоцитов в костном мозге [4, 14]. Витамин D обладает ингибирующим действием на IgE-опосредованную активацию мастоцитов и влиянием на пассивную кожную анафилаксию [13, 15]. Nata и соавт. впервые в 2010 году изучили уровень кальцидиола – основного метаболита витамина D, у пациентов с ХСК [12]. Оказалось, что средняя концентрация кальцидиола в сыворотке крови больных ХСК была достоверно ниже, чем в группе здорового контроля [12]. Дальнейшие немногочисленные работы демонстрируют не только широкое распространение гиповитаминоза D у больных ХСК, но и дают основание рассматривать витамин D в качестве одного из немногочисленных биохимических маркеров заболевания [8]. В 2017 году нами был впервые описан метаболизм витамина D у больных ХСК и выдвинута гипотеза активации потребления клетками иммунной системы гормонально активного метаболита – кальцитриола [1].

Первая работа по применению витамина D в терапии ХСК появилась в 2011 г. [6]. Авторами сообщено о улучшении течения крапивницы у 40 из 57 пациентов принимавших витамин D3 в дозе 50000 ЕД 1 раз в нед. на протяжении 8 нед. [6]. Годом позже A. Rorie и соавт. (2014) показали снижение показателей шкалы Urticaria Symptom Severity (USS) на фоне использования витамина D3 в дозе 4000 ЕД/сут. Так же имеются данные положительного эффекта от терапии ХСК витамином D3 в дозе 60000 ЕД 1 раз в нед. [11]. В лечении крапивницы применялся и другой метаболит витамина D – эргокальциферол (витамин D2) [5]. T. Voonpiyathad и соавт. (2014) показали снижение UAS-7 у больных ХСК после 8-ми недельного курса приема эргокальциферола в дозе 20000 ЕД в сут. Отметим, что в имеющихся исследованиях витамин D назначался только пациентам, имеющим гиповитаминоз D. Кроме того не изучался клинический эффект проводимого лечения при различной активности заболевания.

Цель исследования – определить клиническую эффективность применения витамина D в комплексной терапии больных ХСК с различной степенью активности крапивницы.

Методика

В исследование было включено 50 больных ХСК старше 18 лет, находившихся на обследовании и лечении в Смоленском областном центре аллергологии и иммунологии. Среди пациентов было 39 женщин (95% ДИ 66,5-89,5%) и 11 мужчин (95% ДИ 10,5-33,5%), возраст больных составил $44,7 \pm 3,45$ лет. Диагноз ХСК выставлялся согласно международного консенсуса по крапивнице [16]. Все больные были разделены на группы в зависимости от активности крапивницы, которую определяли до начала исследования по показателям валидированной шкалы UAS-7 (Urticaria activity score – 7) отражающей суммарную оценку количества волдырей и интенсивность зуда в течение последовательных 7 сут. [9]. В группу №1 вошло 16 больных (32,0%), имевших легкую активность ХСК (UAS-7 от 7 до 15 баллов); в группу №2 – 20 больных (40,0%) со средне-тяжелой активностью заболевания (UAS-7 от 16 до 27 баллов); в группу №3 – 14 больных (28,0%) с тяжелой активностью крапивницы (UAS-7 более 28 баллов). Пациенты на момент включения в исследование находились на ежедневной базисной терапии АГП 2 поколения. Всем больным дополнительно к базисной терапии был добавлен водный раствор витамина D3 в дозировке 10000 ЕД/сут. Длительность приема витамина D3 составляла 4 нед. Для улучшения всасывания витамин D3 принимался с едой богатой животными жирами. Критериями исключения из исследования являлись: 1) эпизодическое течение ХСК (UAS-7 – 6 баллов и меньше); 2) наличие индуцированных видов крапивниц; 3) наличие любого другого кожного заболевания, сопровождающегося хроническим зудом, которое могло повлиять на оценку и результаты исследования (например, атопический дерматит, уртикарный васкулит, сенильный зуд и пр.); 4) изменение начальной дозировки базисной терапии АГП 2 поколения; 5) применение во время исследования АГП 1 поколения, глюкокортикоидных препаратов, моноклональных анти-IgE антител, антилейкотриеновых препаратов, иммуноглобулинов для внутривенного введения, циклоспорина А; 6) наличие противопоказаний или гиперчувствительности к витамину D3. Эффективность проводимой терапии определяли путем повторного определения UAS-7 у больных по окончании 4-х недельного курса приема витамина D3. Статистическую оценку результатов

проводили с использованием W-критерия Вилкоксона между двумя выборками парных измерений.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного нами исследования установлено, что применение витамина D3 в группе №1 не привело к статистически значимому изменению начальных показателей шкалы UAS-7 (рис. 1).

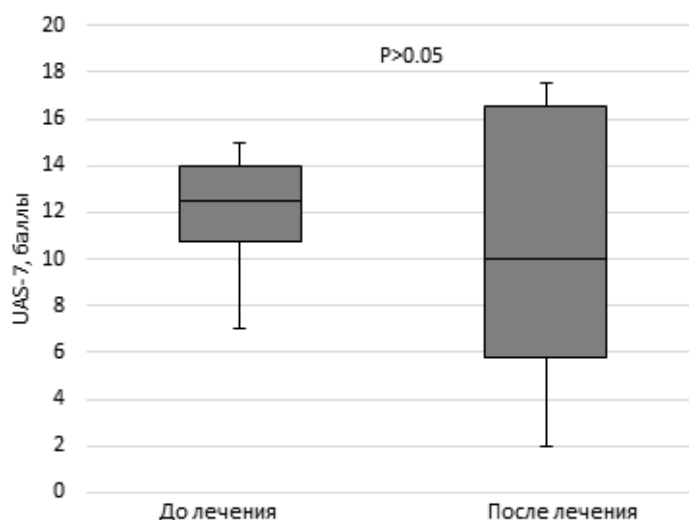


Рис. 1. Показатели шкалы UAS-7 у больных хронической спонтанной крапивницей группы №1 до и после терапии витамином D3

Таким образом, при наличии у пациентов ХСК легкой активности применение витамина D3 существенно не влияет на течение заболевания: показатели UAS-7 изменились с $11,9 \pm 0,51$ до $12,1 \pm 1,40$ баллов ($P > 0,05$). В группе №1 по окончании исследования у 6 больных (37,5%) крапивница была эпизодической, у 5 (31,2%) – осталась легкой активности, тогда как у 4 (25,0%) ХСК стала средне-тяжелой активности, а у 1 (6,3%) – тяжелой. У больных ХСК средне-тяжелой активности применение витамина D3 привело к клиническому эффекту (рис. 2).

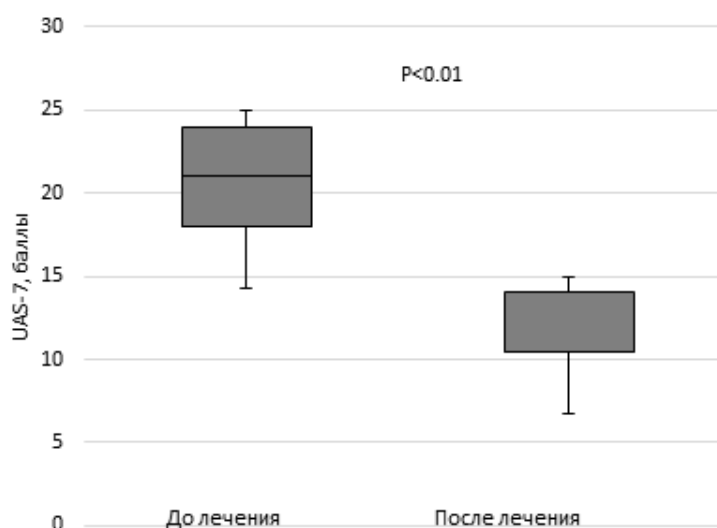


Рис. 2. Показатели шкалы UAS-7 у больных хронической спонтанной крапивницей группы №2 до и после терапии витамином D3

Как видно из рисунка, у пациентов ХСК средне-тяжелой активности показатели UAS-7 снизились с $20,7 \pm 0,58$ до $14,4 \pm 1,29$ баллов ($p < 0,01$). В группе №2 по завершении приема витамина D3 у 1

больного (5,0%) наблюдалось эпизодическое течение ХСК, у 11 (55,0%) активность крапивницы снизилась до легкой, у 6 (30,0%) осталась средне-тяжелой, а у 1 (5,0%) стала тяжелой.

Так же положительный клинический эффект применения витамина D наблюдался нами в группе больных с тяжелой активностью ХСК (рис. 3).

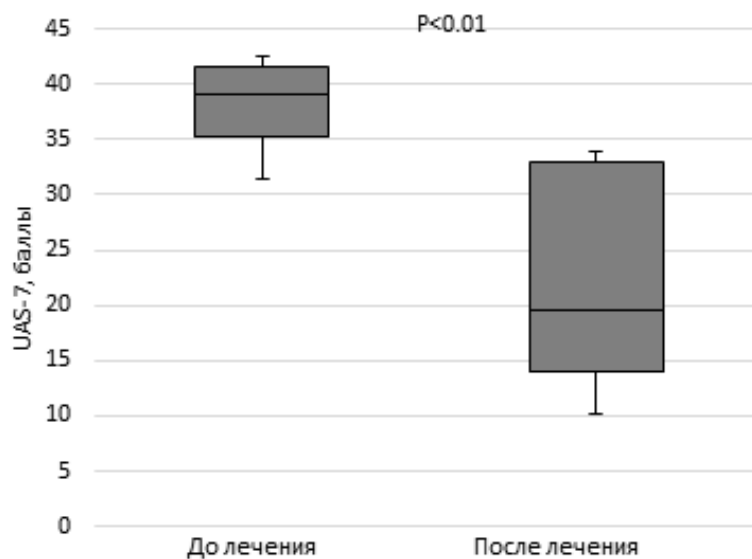


Рис. 3. Показатели шкалы UAS-7 у больных хронической спонтанной крапивницей группы №3 до и после терапии витамином D3

Рисунок свидетельствует о достоверном снижении показателей UAS-7 в группе больных с тяжелой активностью ХСК с $37,2 \pm 1,06$ до $22,4 \pm 2,65$ баллов ($p < 0,01$). После терапии витамином D3 в группе №3 только у 5 больных (35,7%) активность ХСК осталась тяжелой, тогда как у 3 (21,5%) снизилась до средне-тяжелой, у 5 (35,7%) до легкой, а у 1 (7,1%) крапивница стала эпизодической.

В ходе проведенного нами исследования было впервые изучено применение витамина D3 у пациентов ХСК с различной степенью активности заболевания. Отмечается хороший клинический эффект лечения больных со средне-тяжелой и тяжелой активностью ХСК и отсутствие эффекта при легкой крапивнице. Полученный результат может объясняться 2 факторами. Во-первых, имеется ряд работ демонстрирующих наличие корреляционных связей между уровнем витамина D и активностью крапивницы: чем ниже уровень витамина, тем выше показатели UAS-7 [10]. То есть у больных ХСК легкой активности содержание витамина D должно быть выше, чем у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой активностью крапивницы. А исходный уровень витамина D непосредственно влияет на результат лечения – более низкое содержание витамина ассоциировано с лучшим клиническим результатом терапии [7]. Во-вторых, ХСК крайне сложное и до конца неизученное заболевание [16]. Витамин D, обладающий выраженным иммуномодулирующим действием, принимает скорее опосредованное, чем прямое, участие в патогенезе заболевания. Это подтверждается рядом исследований, демонстрирующих положительный опыт применения витамина D у пациентов с ХСК, при этом ни в одном из них не описывается полного выздоровления на фоне проводимого лечения. Возможно, пациенты с тяжелой и средне-тяжелой активностью ХСК нуждаются в иммуномодулирующем влиянии витамина D, тогда как при легкой активности крапивницы это влияние не является существенным.

Стоит отметить так же одно значимое отличие нашего исследования от опубликованных ранее работ, посвященных терапии ХСК витамином D. Нами не было проведено определение концентрации витамина D в сыворотке крови у больных до начала терапии. Тогда как в имеющиеся к данному моменту исследования отбирались больные ХСК, имеющие гиповитаминоз D. Таким образом, нами впервые установлено, что применение витамина D3 в дозе 10000 ЕД/сут на протяжении 4 нед. дополнительно к базисной терапии АГП 2 поколения приводит к уменьшению активности ХСК у больных вне зависимости от начального содержания у них витамина (рис. 4).

Как видно из рисунка, проводимая терапия привела к достоверному снижению показателей UAS-7 у больных ХСК с $22,5 \pm 1,2$ до $15,9 \pm 1,2$ баллов ($p < 0,05$). Это показывает возможность применения витамина D3 не только у больных ХСК, имеющих гиповитаминоз D, но и пациентов с нормальным уровнем витамина.

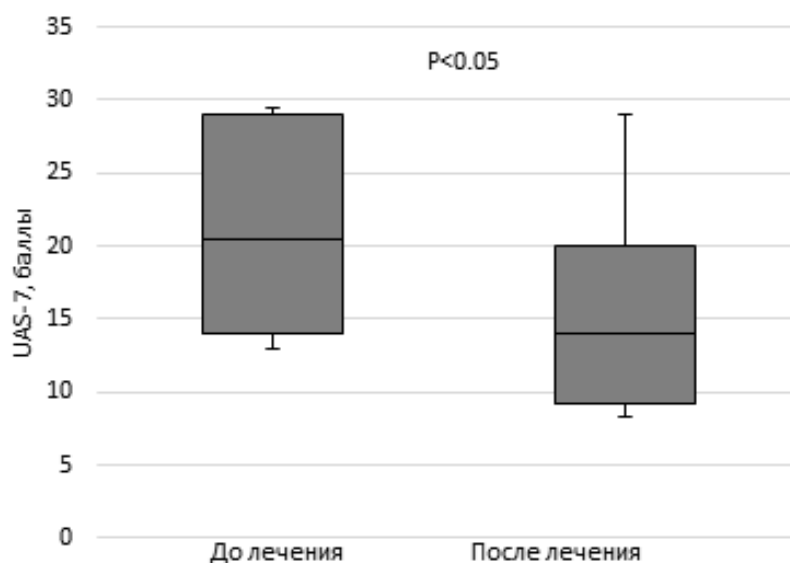


Рис. 4. Показатели шкалы UAS-7 до и после терапии витамином D3 у всех больных хронической спонтанной крапивницей

Выводы

1. Применение витамина D3 в дозе 10000 ЕД/сут на протяжении 4 нед. в комплексной терапии ХСК приводит к положительному клиническому эффекту у пациентов, независимо от начального уровня витамина D у них.
2. Применение витамина D3 достоверно уменьшило активность ХСК у больных с тяжелой и средне-тяжелой крапивницей, тогда как у пациентов с легкой активностью заболевание эффекта от лечения достигнуто не было.
3. Возможно, компенсация потребности клеток иммунной системы в иммуномодулирующем влиянии витамина D на фоне проводимой терапии оказывает положительное влияние на течение ХСК у больных.

Литература (references)

1. Витчук А.В., Мешкова Р.Я., Ковригина Н.В. и др. Роль витамина D в патогенезе хронической спонтанной крапивницы // Российский аллергологический журнал. – 2017. – №1. – С. 27-29. [Vitchuk A.V., Meshkova R.Ya., Kovrigina N.V. I dr., *Rossiiskii allergologicheskii jurnal*. Russian Allergology Journal. – 2017. –N1. – P. 27-29. (in Russian)]
2. Мешкова Р.Я., Витчук А.В. Анализ клинического течения и иммунологических параметров у больных хронической крапивницей, резистентных к лечению антигистаминными препаратами II поколения в терапевтической дозе // Актуальные проблемы медицины. Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции – Гродно, 2015. – Часть 2. – С. 42-45. [Meshkova R.Ya., Vitchuk A.V. *Aktualnie problem medicine. Materiali ejegodnoi itogovoi nauchno-prakticheskoi konferencii*. Actual problems of medicine. Materials of the annual final scientific-practical conference. – Grodno, 2015. – Part 2. – P. 42-45. (in Russian)]
3. Babina M., Krautheim M., Grützkau A. et al. Human leukemic (HMC-1) mast cells are responsive to 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3): selective promotion of ICAM-3 expression and constitutive presence of vitamin D(3) receptor // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2000. – N273(3). – P. 1104-1100.
4. Baroni E., Biffi M., Benigni F. et al. VDR-dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D3 // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2007. – N81(1). – P. 250-262.
5. Boonpiyathad T., Pradubpongsa P., Sangasapaviriya A. Vitamin D Supplements Improve Urticaria Symptoms and Quality of Life in Chronic Spontaneous Urticaria Patients // *Dermatoendocrinology*. – 2014. – N6(1). – P. 75-78.
6. Goetz D.W., Idiopathic itch, rash, and urticaria/angioedema merit serum vitamin D evaluation: a descriptive case series // *West Virginia Medical Journal OA*. – 2011. – N107(1). – P. 14-20.
7. Holick M.F., Vitamin D deficiency // *The New England Journal of Medicine*. – 2007. – N3(57). – P. 266–281.

8. Kolkhir P., André F., Church M. et al. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticarial // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2017. – N47(1). – P. 19-36.
9. Mathias S.D., Crosby R.D., Zazzali J.L. et al. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticarial // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2012. – N108(1). – P. 20-24.
10. Movahedi M., Tavakol M., Hirbod-Mobarakeh A. et al. Vitamin D Deficiency in Chronic Idiopathic Urticaria // *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2015. – N14(2). – P. 222-227.
11. Roohi R., Masoodi K., Shera I. et al. Chronic urticaria merits serum vitamin D evaluation and supplementation; a randomized case control study // *World Allergy Organization Journal*. – 2015. – N8(1). – P. 15.
12. Rorie A., Poole J.A. Vitamin D supplementation: a potential booster for urticaria therapy // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2014. – N10(10). – P. 1269-1271.
13. Shalita-Chesner A., Koren R., Mekori Y.A. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances degranulation of mast cells // *M. Molecular and Cellular Endocrinology*. – 1998. – N142(1-2). – P. 49-55.
14. Toyota N., Sakai H., Takahashi H. et al. Inhibitory effect of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on mast cell proliferation and A23187-induced histamine release, also accompanied by a decreased c-kit receptor // *Archives of Dermatological Research*. – 1996. – N288(11). – P. 709-715.
15. Yip K.H., Kolesnikoff N., Yu Y.C. Mechanisms of vitamin D₃ metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – N133(5). – P. 1356-1364.
16. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy*. – 2014. – N69(7). – P. 868-887.

Информация об авторах

Витчук Александр Владимирович – аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: DjonnyFunt@mail.ru

Ковригина Наталья Васильевна – ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kovriganv@mail.ru

Аксенова Светлана Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Aksenova7@yandex.ru

Слабкая Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: slabkaja@mail.ru

Битюцкая Виктория Викторовна – врач аллерголог-иммунолог Смоленского областного центра аллергологии и иммунологии. E-mail: bjfs@mail.ru

Волкова Елена Владимировна – заведующая Смоленским областным центром аллергологии и иммунологии. E-mail: docvolkova@mail.ru

Мешкова Раиса Яковлевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: meshkova.raisa@yandex.ru

УДК 616.151.511 616-001.68

ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ВРОЖДЕННОГО ВЫВИХА БЕДРА

© Сафаров Дж.М., Артыков К.П.

Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Таджикистан, 734003, Душанбе, ул. Санои, 33

Резюме

Цель. Снижение частоты развития послеоперационных гемокоагуляционных осложнений у больных с врожденным вывихом бедра (ВВБ), которым выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава.

Методика. В клинично-диагностическом центре «Мадади Акбар» обследовано 36 больных до и после операции эндопротезирования тазобедренного сустава при ВВБ за период с 2006 по 2016 г. Пациенты в зависимости от степени вывиха бедра были разделены на 3 группы. Первая – вывих бедра до 3 см (16 пациентов), вторая – до 5 см (11 пациентов), третья – свыше 5 см (9 пациентов). Все пациенты были женщины. Средний возраст составил $23,7 \pm 2,3$ лет ($p > 0,05$).

Результаты. Установлено, что на фоне противотромботической терапии у больных с ВВБ после эндопротезирования тазобедренного сустава имеется торможение процессов свертывания крови и повышение общей антикоагуляционной активности. На 14-е сут. после операции наблюдалась нормализация функциональных взаимоотношений между про- и антикоагулянтными звеньями системы свертывания крови, что позволяет рекомендовать обязательную тромболитическую терапию данному контингенту больных.

Заключение. Антитромбиновая и фибринолитическая активность плазмы крови на 3-7 сут. после эндопротезирования были существенно угнетены, что является реакцией организма на операционную травму. Это указывает на высокую тромбозоопасность этого срока послеоперационного периода, что диктует необходимость контроля над состоянием гемокоагуляции и проведения профилактических мер, направленных на восстановление антитромбиновой активности крови у всех больных, подвергшихся эндопротезированию тазобедренного сустава.

Ключевые слова: врожденный вывих бедра, эндопротезирование, гиперкоагуляция, коагулопатия, свертывающая система, тромбозоопасность

PREVENTION OF COMPLICATIONS IN HEMOCOAGULATION ENDOPROSTHESIS CONGENITAL HIP DISLOCATION

Safarov J.M., Artikov K.P.

Tajik State Medical University named after Abuali ibn Sina, 33, Sanoi St., 734003, Dushanbe, Tajikistan

Abstract

Objective. Reduction in the frequency of postoperative hemocoagulation complications in patients with congenital hip dislocation who underwent endoprosthetics of the hip joint.

Methods. In the clinical and diagnostic center, "Madadi Akbar" 36 patients were examined before and after the operation of hip replacement with congenital hip dislocation for the period from 2006 to 2016. The patients, depending on the degree of hip dislocation, were divided into three groups. The first group included patients with hip dislocation up to 3 cm (16 patients), the second – up to 5 cm (11 patients), the third – over 5 cm (9 patients). All the patients were women. The mean age was 23.7 ± 2.3 years ($p > 0.05$).

Results. It is established that against the background of antithrombotic therapy in patients with congenital dislocation of the hip after hip replacement, there is inhibition of the processes of blood coagulation and an increase in total anticoagulant activity. On the 14th day after the operation, normalization of functional relationships between pro and anticoagulant links of the blood coagulation system was observed, which allows to recommend mandatory thrombolytic therapy for these patients.

Conclusion. Thus, antithrombin and fibrinolytic activity of blood plasma on the 3rd-7th day after endoprosthetics were significantly inhibited, which is a reaction of the body to operation trauma. This

indicates a high thrombosis risk in postoperative period, which dictates the need for control over the state of hemocoagulation and the implementation of preventive measures aimed at restoring antithrombin activity of blood in all patients undergoing hip arthroplasty.

Keywords: congenital hip dislocation, endoprosthesis, hypercoagulation, coagulography, coagulant system, thrombosis

Введение

Эндопротезирование тазобедренного сустава относится к категории операций, сопряженных с высоким риском развития тромбозомболических осложнений. Тромбозомболические осложнения в ортопедии и травматологии являются наиболее опасными для жизни больного, поэтому проблема повышения эффективности их профилактики продолжает оставаться актуальной до настоящего времени [1, 4, 6, 7].

Эндопротезирование усугубляет гиперкоагуляционную реакцию в системе гемостаза, наблюдаемую у больных с травмами и заболеваниями тазобедренного сустава [4, 8, 9].

Таким образом, только оценка состояния системы гемостаза с учетом ее адаптационных возможностей позволяет прогнозировать развитие гемокоагуляционных осложнений во время операции или в послеоперационном периоде и адекватно проводить комплекс мер противотромботической профилактики [3, 5, 7].

Изложенное выше диктует необходимость оценки состояния резервных возможностей системы гемостаза у больных, подвергающихся тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава, и разработки алгоритма профилактики гемостазиологических осложнений, учитывая тип функционирования системы гемокоагуляции и возможность коррекции антитромбинового профиля крови для более эффективного использования препаратов гепарина.

Целью работы явилось снижение частоты развития послеоперационных гемокоагуляционных осложнений у больных с врожденным вывихом бедра (ВВБ), которым выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава.

Методика

В клиничко-диагностическом центре «Мадади Акбар» обследовано 36 больных женщин до и после операции эндопротезирования тазобедренного сустава при врожденном вывихе бедра за период с 2006 по 2016 г. Средний возраст составил $23,7 \pm 2,3$ лет. Пациенты в зависимости от степени вывиха бедра были разделены на 3 группы. Первая – вывих бедра до 3 см (16 пациентов), вторая – до 5 см (11 пациентов), третья – свыше 5 см (9 пациентов). Всем пациентам было выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава на фоне полного ВВБ (IV степень дисплазии по Stowe). Эндопротезирование тазобедренного сустава выполняли по стандартной методике.

Коагулографическое исследование крови проводили до операции, в 1-е, 3-й, 7-е 14-е сут. после хирургического вмешательства. Коагулограмма включала определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), концентрации фибриногена (Ф-н), тромбинового времени (ТВ), активности антитромбина III (АТ III), времени ХПа-зависимого фибринолиза (Ф-з). Наличие продуктов дегградации фибриногена оценивали качественно с помощью этанолового теста. Использовали тест-наборы фирмы «Ренам» (Москва). Интерпретацию результатов исследования проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в монографии «Лабораторные методы исследования системы гемостаза» [2].

Комплексная противотромботическая профилактика включала специфическую противотромботическую терапию с использованием фракционированных низкомолекулярных гепаринов (клексана по 40 мг или фраксипа-рина по 7600 МЕ анти-Ха активности под кожу, за 12 ч. до операции и затем после операции каждые 24 ч. в течение 7 сут.), непрямых антикоагулянтов (Варфарин) с 5-х сут. и в течение 30 сут., свежезамороженной плазмы – источника антитромбина III (в/в, во время операции), низкомолекулярных декстранов (реополиглукина или реомакродекса) во время операции. Применяли неспецифические методы профилактики – эластическую компрессию голеней, раннюю активизацию больных со 2-х сут. после операции. После операции всем пациентам осуществляли контроль состояния системы гемостаза на основании данных коагулографии.

Полученные цифровые результаты исследования подвергали статистической обработке методом вариационной статистики для малых рядов наблюдений с вычислением средней арифметической (М), средней ошибки средней арифметической (т), среднеквадратического отклонения (а). Для определения достоверности отличий вычисляли доверительный коэффициент t-критерий Стьюдента и определяли по табличным данным величину вероятности (р). Различия показателей считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

Одной из задач настоящего исследования являлось изучение особенностей гемокоагуляционной реакции на хирургическую агрессию в зависимости от характера функционирования системы свертывания крови. С этой целью были проанализированы результаты исследования коагуляционных и литических свойств крови больных, которые получали традиционную специфическую противотромботическую профилактику.

В первые сут. после операции (табл.) отмечено удлинение АЧТВ (до $34,2 \pm 0,6$ с; $p < 0,001$) и протромбинового времени ($20,2 \pm 0,8$ с; $p < 0,001$), что свидетельствует об угнетении внутреннего и внешнего механизмов активации протромбиназы. Общая антикоагулянтная активность повышена по данным тромбинового времени ($17,1 \pm 0,16$ с; $p < 0,05$), а концентрация антитромбина III практически не изменилась по отношению к дооперационным данным и была ниже нормальных значений ($79,4 \pm 1,0\%$; $p < 0,01$), отмечалось угнетение фибринолиза ($14,7 \pm 0,7$ мин.; $p < 0,05$). Продукты деградации фибриногена обнаруживались у 5 (13,9%) больных. Таким образом, в первый день после операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава имело место торможение процессов свертывания крови и повышение общей антикоагуляционной активности, что, на наш взгляд, связано с расходом факторов свертывания во время операции, а также с интра- и послеоперационной гемодилюцией.

Третьи сут. послеоперационного периода характеризуются активацией внутреннего и внешнего механизмов образования протромбиназы, проявляющейся укорочением АЧТВ ($24,1 \pm 0,7$ с; $p < 0,05$) и протромбинового времени ($15,2 \pm 0,8$ с; $p < 0,05$), повышением концентрации фибриногена по сравнению с нормой и предоперационными данными ($4,9 \pm 0,06$ г/л; $p < 0,001$). Тромбиновое время укорачивается ($14,9 \pm 0,08$ с; $p < 0,01$), наблюдается угнетение активности антитромбина III ($71,6 \pm 0,6\%$; $p < 0,001$), что свидетельствует о снижении антикоагулянтной активности плазмы крови. Отмечается значительное снижение фибринолитической активности ($30,0 \pm 0,9$ мин.; $p < 0,001$).

Таблица. Динамика показателей коагулограммы у больных с адаптационной реакцией системы гемокоагуляции до и после эндопротезирования (n=36)

Показатели	До операции	1-е сут.	3-и сут.	7-е сут.	14-е сут.
		После эндопротезирования тазобедренного сустава			
АЧТВ, с	$28,2 \pm 0,8$	$34,2 \pm 0,6^{***}$	$24,1 \pm 0,7$	$23,7 \pm 0,8^{***}$	$26,4 \pm 0,6$
ПВ, с	$17,0 \pm 0,1$	$20,2 \pm 0,8^{***}$	$15,2 \pm 0,8^*$	$14,9 \pm 0,9^*$	$17,7 \pm 0,6$
Ф-н, г/л	$3,1 \pm 0,06$	$3,3 \pm 0,09$	$4,9 \pm 0,06^{***}$	$4,6 \pm 0,04^{***}$	$4,1 \pm 0,1^{***}$
ТВ, с	$15,6 \pm 0,2$	$17,1 \pm 0,16^*$	$14,9 \pm 0,08^{**}$	$15,0 \pm 0,07^*$	$15,7 \pm 0,3$
АТ III, %	$79,7 \pm 0,5$	$79,4 \pm 1,0$	$71,6 \pm 0,6^{***}$	$75,8 \pm 0,8^{***}$	$80,2 \pm 0,2$
Фибринолиз, мин.	$11,6 \pm 0,8$	$14,7 \pm 0,7^*$	$30,0 \pm 0,9^{***}$	$23,2 \pm 1,1^{***}$	$13,6 \pm 0,9$
Этаноловый тест, кол-во и % больных с положительным результатом	7 (20,0%)	5 (14,3%)	11 (31,4%)	14 (40,0%)	12 (34,3%)

Примечание: статистическая значимость различий по отношению к дооперационным данным (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$)

Положительный этаноловый тест выявляется у 11 (31,4%) больных. Данные изменения нами объясняются поступлением в кровь тканевого тромбoplastина и потреблением естественных антикоагулянтов. Всё это создаёт высокий тромбогенный потенциал крови.

7-е сут. после операции характеризуются ещё большей по сравнению с 3-ми активацией внутреннего и внешнего механизмов образования протромбиназы, проявляющейся укорочением АЧТВ ($23,7 \pm 0,8$ с; $p < 0,001$) и ГШ ($14,9 \pm 0,9$ с; $p < 0,05$). Концентрация фибриногена сохраняется стабильно высокой по сравнению с нормой и предоперационными данными ($4,6 \pm 0,04$ г/л; $p < 0,001$). Общая антикоагулянтная активность (ТВ= $15 \pm 0,07$ с; $p < 0,05$) и концентрация антитромбина III ($75,8 \pm 0,8\%$; $p < 0,001$) свидетельствуют о сниженном антикоагуляционном

потенциале крови. Фибринолиз угнетен ($23,2 \pm 1,1$ мин.; $p < 0,001$). Продукты деградации фибриногена обнаруживались у 14 (40,0%).

14-е сут. послеоперационного периода характеризуются нормальными значениями АЧТВ ($26,4 \pm 0,6$ с) и ПВ ($17,7 \pm 0,6$ с). Концентрация фибриногена повышена по сравнению с нормой и предоперационными данными ($4,1 \pm 0,1$ г/л; $p < 0,001$). Показатели антикоагулянтной активности – тромбиновое время ($15,7 \pm 0,2$ с) и активность антитромбина III ($80,2 \pm 0,2\%$) в пределах нормальных значений, продукты паракоагуляции обнаружены у 12 (33,3%) больных. Активность фибринолиза соответствует дооперационным значениям ($13,6 \pm 0,9$ мин.) Таким образом, через 2 недели после операции показатели системы гемостаза восстанавливаются и, за исключением концентрации фибриногена, соответствуют таковым до операции.

Таким образом, в 1-е сут. после операции у всех больных (табл.) наблюдалось угнетение процессов образования протромбиназы по внутреннему и внешнему механизмам, повышение антитромбиновой активности плазмы крови и угнетение фибринолиза ($p < 0,05$). Указанные сдвиги можно объяснить гемодилюцией во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде. На 3-7-е сут. повышение активности внутреннего и внешнего механизмов тромбообразования и увеличение уровня фибриногена в плазме крови сопровождалось угнетением антитромбиновых и фибринолитических свойств крови ($p < 0,001$). Эти сдвиги обуславливали выраженное тромбофилическое состояние крови. На 14-е сут. наблюдалась нормализация функциональных взаимоотношений между про- и антикоагулянтными звеньями системы свертывания крови, и только количество фибриногена в крови было достоверно выше дооперационного уровня ($p < 0,001$).

Обсуждение результатов исследования

Несмотря на проведенную антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде, у 2-х пациентов развился острый тромбоз вен нижних конечностей, у одного пациента развился илеофemorальный тромбоз на оперированной конечности и у одного больного была гематома раны, которая была удалена. При анализе данных литературы внимание привлек факт, что больные, которым требуется выполнение тотального эндопротезирования, относятся к группе риска развития тромботических и тромбоэмболических осложнений [2]. Проведенный анализ выявил низкий риск опасности тромбообразования у 7,3% больных. Средний риск развития венозного тромбоза оказался у 71,5% пациентов. К группе высокого риска развития тромботических и тромбоэмболических осложнений было отнесено 21,1% больных [3].

Заключение

Таким образом, антитромбиновая и фибринолитическая активности плазмы крови на 3-7 сут. после эндопротезирования были существенно угнетены, что является реакцией организма на операционную травму. Это указывает на высокую тромбоопасность этого срока послеоперационного периода, что диктует необходимость контроля над состоянием гемокоагуляции и проведения профилактических мер, направленных на восстановление антитромбиновой активности крови у всех больных, подвергшихся эндопротезированию тазобедренного сустава.

Литература (references)

1. Ахтямов И.Ф., Кузьмин И.И. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава: руководство для врачей. – Казань: Центр оперативной печати, 2006. – 328 с. [Akhtyamov I.F., Kuz'min I.I. *Oshibki i oslozhneniya ehndoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava: rukovodstvo dlya vrachej*. Errors and complications of hip arthroplasty: a guide for doctors. – Kazan': Tsentri operativnoy pechati. – 2006. – 328 p. (in Russian)]
2. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – М.: ООО «Изд-во «Триада», 2005. – 227 с. [Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratornaya diagnostika narushenij gemostaza*. Laboratory diagnostics of hemostasis disorders. – Moscow: ООО «Izd-vo «Triada», 2005. – 227 p. (in Russian)]
3. Коршунов Г.В., Пучиньян Д.М., Шахмартова С.Г. Адаптивный гемостаз при эндопротезировании тазобедренного сустава у больных коксартрозом // Бюллетень медицинских интернет-конференций.. – 2016. – Т.6. №8. – С. 1426-27. [Korshunov G.V., Puchin'yan D.M., Shakhmartova S.G. *Byulleten' medicinskih internet-konferencij*. Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2016. – V.6, N8. – P. 1426-1427. (in Russian)]

4. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений // Флебология. – 2010. – №1, Вып.2. – С. 3-37. [*Flebologija // Flebology*. – 2010. – N1, Iss.2. – P. 3-37. (in Russian)]
5. Рязанцева Д.И., Прохорова М.Ю., Ченский А.Д., Петров Н.В. Анализ риска тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании суставов в раннем послеоперационном периоде у пациентов пожилого возраста // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – №4 (56). – С. 97-101. [*Ryazantseva D.I., Prokhorova M.YU., Chenskiy A.D., Petrov N.V. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. Bulletin of Volgograd State Medical University*. – 2015. – N4 (56). – P. 97-101. (in Russian)]
6. Скорогляднов А.В., Копенкин С.С. Алгоритм профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании суставов // Всероссийский монотематический сборник научных статей. – Казань-Санкт-Петербург, 2006. – С. 48-54. [*Skoroglyadov A.V., Kopenkin S.S. Vserossiyskiy monotematicheskiy sbornik nauchnykh statey. All-Russian monotematic collection of scientific articles*. – Kazan'-Saint-Petersburg, 2006. – P. 48-54. (in Russian)]
7. Molloy D.O., Archbold H.A.P., Ogonda L. et al. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement // *Journal of Bone & Joint Surgery (British Volume)* – 2008. – V.89, N3. – P. 306-309.
8. Morrison J.J., Dubose J.J., Rasmussen T.E., Midwinter M.J. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) study // *Archives of Surgery*. – 2012. – V.147, N2. – P. 113-119.
9. The Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy // *Chest*. – 2004. – V.126 (Suppl.3). – P. 179-187.

Информация об авторах

Сафаров Джафар Музафарович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, Таджикистан. E-mail: safarov.d62@mail.ru

Артыков Каримджон Пулатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №2 Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, Таджикистан. E-mail: artikov53@mail.ru

УДК 616.858-08:616.831-089

ГЛУБОКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА: ПОКАЗАНИЯ, ПОРЯДОК ОТБОРА, РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

© Лихачев С.А., Ващилин В.В., Буняк А.Г., Алексеев В.В., Забродец Г.В.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, 220114, Беларусь, Минск, ул. Ф. Скорины, 24

Резюме

Цель. Усовершенствовать тактику отбора пациентов с болезнью Паркинсона, показания и противопоказания к оперативному лечению с использованием глубокой стимуляцией мозга и оценить результаты оперативного лечения.

Методика. В группу наблюдения вошли 51 пациент с установленными электродами в базальные ядра и нейростимулятором в подключичной области. Динамику моторных функций до и после операции оценивали по унифицированной рейтинговой шкале оценки болезни Паркинсона, изменение медикаментозной терапии оценивали с помощью показателя леводопаэквивалентная доза (ЛЭД).

Результаты. Сформулированы критерии отбора пациентов с БП, проанализированы результаты лечения с использованием динамики показателей моторной функции пациентов за период наблюдения и изменение леводопаэквивалентной дозы (ЛЭД) до и после оперативного вмешательства. В статье анализируется мировой и собственный опыт решения многочисленных вопросов, возникающих при проведении хронической глубокой стимуляции мозга. Рассматриваются показания и противопоказаний к хирургическому лечению болезни Паркинсона. Обсуждается проблемы алгоритма ведения пациентов, времени начала и целевых мишеней программирования.

Заключение. Лечение пациентов с БП с использованием глубокой стимуляции мозга – сложный и многокомпонентный процесс, позволяющий добиться заметных успехов, но одновременно требующий со стороны наблюдающего невролога и нейрохирурга активного внимания и понимания происходящих процессов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, хроническая глубокая стимуляция мозга, субталамическое ядро, леводопаэквивалентная доза

DEEP BRAIN STIMULATION IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE: INDICATIONS, SELECTION PROCEDURE, TREATMENT RESULTS

Likhachev S.A., Vashchilin V.V., Buniak A.G., Alekseevec V.V., Zabrodzec G.V.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, 24, Scariny St., 220114, Minsk, Republic Belarus

Abstract

Objective. To improve the tactics of selection of patients with Parkinson's disease, indications and contraindications for surgical treatment with the use of deep brain stimulation and to evaluate the results of surgical treatment.

Methods. The observation group included 51 patients with DBS. The dynamics of motor functions before and after surgery was evaluated on UPDRS, changes in drug therapy were assessed using LEDD.

Results. The criteria for selecting patients with PD were formulated, the results of treatment were analyzed using the dynamics of the motor function of patients during follow-up and the change of the LEDD before and after surgery. The article discusses the indications and contraindications for surgical treatment of Parkinson's disease. Issues concerning the algorithm of programming, the onset of programming, and its targeted sites are discussed in the article a well.

Conclusion. The treatment of patients with PD using deep brain stimulation – a complex and multicomponent process, allows to achieve significant progress, but at the same time requires neurologist's and neurosurgeon's active attention and understanding of the processes.

Keywords: Parkinson's disease, chronic deep brain stimulation, subthalamic nucleus, levodopa equivalent dose

Введение

Выполнение глубокой стимуляции головного мозга в настоящее время рассматривается как высокоэффективный и достаточно безопасный метод коррекции проявлений и осложнений медикаментозной терапии болезни Паркинсона (БП). Использование нейрохирургических методов лечения прочно заняло свое место в общем алгоритме ведения пациентов с БП. Появление стереотаксической хирургии и выбор базальных ядер в качестве мишени продемонстрировало возможности функциональной нейрохирургии в коррекции симптомов паркинсонизма [1, 17]. Ограничения и осложнения деструктивных методов стереотаксической нейрохирургии болезни Паркинсона в эпоху леводопатерапии обусловили значительный остракизм данной технологии. Общеизвестным началом эпохи возрождения функциональной нейрохирургии принято считать 1987 г., когда Vevabid и соавторы сообщили об успешном регрессе тремора при высокочастотной стимуляции ядра таламуса имплантированными электродами [1]. Активное и широкое распространение глубокой стимуляции мозга (DBS - deep brain stimulation) в лечении пациентов с БП приобрело после появления сообщений об эффекте стимуляции бледного шара (Gpi - globus pallidus interna) и субталамического ядра (STN - subthalamic nucleus) [16, 10]. В настоящее время данные ядра, наряду с вентроинтермедиальным ядром таламуса (Vim) рассматриваются как основные мишени для DBS терапии, имеющие сравнимый эффект в отношении регресса проявлений БП [6, 11].

Стимуляция глубинных структур головного мозга у пациентов с БП позволяет уменьшить проявления болезни, снизить дозы принимаемых препаратов, улучшить эффективность медикаментозной терапии. Основной целью хирургического лечения является коррекция таких проявлений болезни, как инвалидизирующий тремор, моторные флюктуации, леводопоиндуцированные дискинезии, гипокинезия периода «выключения». К настоящему времени во всем мире глубокая стимуляция головного мозга выполнена более чем у 50 000 пациентов с БП. Однако несмотря на большой объем проведенных исследований, к настоящему времени в мировой литературе не имеется единого мнения и проводится дальнейшая работа по усовершенствованию критериев отбора, выбора мишени для стимуляции и последующего ведения пациента с имплантированным нейростимулятором [6,15].

Цель исследования – на основании мирового данных и собственного опыта усовершенствовать тактику отбора, показания и противопоказания к оперативному лечению пациентов с болезнью Паркинсона с использованием глубокой стимуляцией мозга и оценить результаты лечения в Республике Беларусь

Методика

Группу исследования составили 51 пациент с БП, отобранные для оперативного лечения с использованием глубокой стимуляции мозга. Для оценки моторной функции у пациентов использовалась унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона – Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) [6], изменение медикаментозной терапии оценивали с помощью показателя леводопаэквивалентная доза (ЛЭД).

Для проверки нормальности распределения количественных данных использовали критерий Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения признака использовали t-критерий Стьюдента, данные описывали в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При распределении признака, отличном от нормального, применяли критерий Манна-Уитни (U), результаты представляли в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (25%; 75%). Статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

Результаты исследования и их обсуждение

В Беларуси хирургическое лечение при БП проводится на базе Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии (РНПЦ ННХ) с 2011 г., и с этого времени для нас стала актуальна разработка тактики отбора и ведения пациентов с БП при хронической глубокой стимуляции мозга. Сотрудниками нашего центра были выполнены стереотаксические оперативные вмешательства по установке электродов и имплантации нейростимуляторов для глубокой стимуляции мозга у 51 пациента с БП, из них 24 мужчин и 27 женщин. Динамическое наблюдение за данной категорией пациентов проводится по настоящее время. Возраст пациентов на момент операции составил от 31 до 68 лет (средний возраст $55,9 \pm 7,17$ лет), длительность заболевания до оперативного лечения – от 6 до 20 лет (средняя длительность $10,5 \pm 3,5$ года), что указано в табл. 1.

В качестве мишени были выбраны следующие глубинные структуры мозга: STN – 39 человек, из которых в одном случае выполнена переустановка электрода в GPi слева в связи с развитием гемибаллизма; GPi у 9 пациентов и Vim – 3 человек. Замена нейростимулятора проведена 14 пациентам, из них двум пациентам дважды.

Таблица 1. Характеристика пациентов до оперативного лечения

Распределение по полу	24 мужчин, 27 женщин
Возраст (mean±SD), лет	55,9±7,17
Стадия по Хен-Яру: 2-2,5	31 человека
3	18 человек
4	2 человека
Длительность заболевания до операции, (mean±SD), лет	10,5±3,5
Леводопазэквивалентная доза до операции, (mean±SD)	1064,2±341,1

Отбор пациентов для оперативного лечения при БП предполагает комплексную оценку здоровья, влияния заболевания на качество жизни, степень ограничения социальной и повседневной жизненной активности. Показания к хирургическому лечению определяются индивидуально и зависят от соотношения потенциальной пользы от операции и риска развития побочных эффектов. По мнению многих авторов и собственному опыту тщательный отбор пациентов для хирургического лечения БП увеличивает преимущества данного вида лечения, предотвращает оперативные вмешательства у пациентов с неподходящими вариантами течения заболевания, сокращает количество ненужных операций. На основе анализа мирового опыта и предлагаемых рекомендаций, с учетом имеющегося опыта и возможностей нами были разработаны следующие критерии отбора на глубокую стимуляцию мозга при БП: 1) Болезнь Паркинсона (идиопатический паркинсонизм), длительность заболевания – 5 лет и более. 2) Степень заболевания 2 и более балла по Хену-Яру в лучшем медикаментозном On- периоде. 3) Уменьшение выраженности двигательных расстройств на 50% и более во время теста с леводопой (наличие разницы между ON-OFF-периодами по III части унифицированной рейтинговой шкалы оценки болезни Паркинсона (UPDRS) не менее 50%). 4) Состояние пациента в On- период не менее 70% по шкале повседневной двигательной активности Shwab and England. 5) Невозможность адекватного контроля симптомов заболевания (тремор) медикаментозными средствами. 6) Наличие выраженных осложнений медикаментозной терапии: лекарственных дискинезий и моторных флюктуаций, сохраняющихся на оптимально подобранной терапии.

При отборе кандидатов на оперативное вмешательство оцениваются индивидуальные факторы риска. Общее состояние пациента не должно препятствовать операции, так как во время оперативного вмешательства на этапе выбора мишени воздействия пациент должен рассказывать о возникающих ощущениях. Деменция, острый психоз или значительно выраженная депрессия являются противопоказаниями к хирургическому лечению, и поэтому, все пациенты направляются на консультацию психолога и при необходимости психиатра. Симптомы, резистентные к леводопе, такие, как дизартрия или постуральная неустойчивость, ограничивающие степень функционального улучшения после оперативного вмешательства, могут рассматриваться как относительное противопоказание. Пациенты со структурным повреждением точки мишени, установленным с помощью нейровизуализации, равно, как и пациенты с ишемическим и травматическим повреждением относятся к категории пациентов, которым противопоказано нейрохирургическое вмешательство в данной локализации. Выраженная атрофия мозга, приём антикоагулянтов, наличие сахарного диабета или приём иммунодепрессантов увеличивают риск кровотечения во время операции.

На основании вышеизложенного нами были сформулированы противопоказания при отборе на глубокую стимуляцию мозга при БП: 1) Морфологические изменения мишени (например, артериовенозная мальформация области базальных ядер, последствия ишемии мозга в базальных ядрах, верифицируемые на КТ или МРТ головного мозга). 2) Выраженная атрофия мозга, степень которой верифицируется по данным КТ или МРТ головного мозга. 3) Клаустрофобия. Невозможность выполнения МРТ и соответственно расчёта точек мишени. 4) Наличие выраженной постуральной неустойчивости. 5) Приём антикоагулянтов и болезни с нарушением свертывающей системы крови. 6) Выраженные тревожно-депрессивные состояния, суицидальные мысли, когнитивные нарушения умеренной степени выраженности и выше. 7) Сопутствующие заболевания в стадии суб- и декомпенсации. 8) Возраст старше 65 лет и речевые нарушения являются относительными противопоказаниями.

Эффективность оперативного лечения зависит не только от адекватного отбора пациентов и определения ядра-мишени, но и от правильного выбора оптимальной зоны деструкции или

точности имплантации электрода в выбранное ядро. Учитывая небольшие размеры ядер-мишеней, возможные погрешности при нейровизуализации и рамной навигации, приводящие к смещению имплантированного электрода для стимуляции или электрода для деструкции от намеченных координат, встает необходимость дополнительного контроля таргетирования [11]. С этой целью используются интраоперационное нейрофизиологическое диагностика. К ним относятся: метод вызванных потенциалов, измерение импеданса, макро либо микроэлектродная регистрация и/или стимуляция. В нашем центре используется метод микроэлектродной регистрации нейрональной активности, а также тестовая макроэлектродная стимуляция.

Несмотря на значительное уменьшение неврологических проявлений и улучшение качества и продолжительности жизни пациентов после проведения стереотаксического вмешательства, они сохраняют потребность в регулярном и тщательном наблюдении [12]. Лечащему врачу при этом приходится принимать во внимание еще большее количество факторов и решать вновь появившиеся проблемы [15]: 1) Когда и как начинать, а также проводить в дальнейшем программирование стимулятора? 2) Как осуществлять подбор медикаментозной терапии? 3) Как предупредить и корректировать возможные неблагоприятные реакции и осложнения? 4) Как оптимально обучить пациента и его родственников элементам ухода за имплантированными устройствами, а также возможным ограничениям и опасностям?

Возникающие вопросы ведения пациентов после нейрохирургического лечения по временному периоду и характеру проблем можно структурировать на 3 группы: 1) тактика ведения пациента в раннем послеоперационном периоде; 2) наблюдение пациента в длительной перспективе; 3) коррекция послеоперационных проблем и осложнений.

Ранний послеоперационный период в большинстве случаев протекает без каких-либо осложнений и пациент не нуждается в госпитализации в отделение интенсивной терапии, а наблюдение и стандартный контроль витальных функций, ЭКГ, АД проводится в нейрохирургическом отделении [3]. Пациентам выполняется нейровизуализация, которая позволяет проконтролировать расположение электродов и исключить возможные внутримозговые операционные осложнения [5]. Медикаментозная терапия в послеоперационном периоде должна быть возобновлена как можно раньше для исключения развития злокачественного нейролептического синдрома или других форм острой дофаминергической недостаточности [14]. Для облегчения титрации медикаментов при программировании терапия проводится преимущественно препаратами леводопы. Начальная доза препаратов при выборе в качестве мишени субталамического ядра снижается на 30-50% вследствие развития microlesion эффекта, в других случаях рассчитывается эквивалентно предоперационной.

В нашем центре, как в большинстве других, производится одновременная установка электродов и имплантация электростимулятора. Установка электродов в целевых структурах сопровождается проходящим улучшением симптоматики из-за так называемого microlesion эффекта, поэтому начало программирования откладывают на некоторое время, от нескольких дней до нескольких недель, зависящее от восстановления симптоматики [8]. Вместе с этим пациент должен быть осведомлен о возможности колебания симптоматики при стимуляции в первые несколько мес. В каждом конкретном центре алгоритм послеоперационного наблюдения, время начального программирования, сроки пребывания в стационаре могут значительно различаться в зависимости от имеющихся ресурсов. В РНПЦ ННХ начальное пробное программирование проводится через неделю после операции в условиях стационара с последующей коррекцией на плановых амбулаторных визитах (стационарных при необходимости) через 1, 3, 6 и 12 мес. или по необходимости при значительном изменении самочувствия пациента. Последующие визиты назначаются 1 раз в год или в индивидуальном порядке по мере необходимости. Динамика оценки моторной функции у пациентов на фоне глубокой нейростимуляции в баллах по III части шкалы UPDRS отражены в табл. 2. Как видно из таблицы, оцениваемый показатель снижался (олее чем в 2 раза) через 1 мес. после установки нейростимулятора и электродов как в on медикаментозный период, так и в off медикаментозный и далее с незначительными колебаниями сохранялся на протяжении 5 лет. Так в off медикаментозный период до операции показатель моторной функции по III ч UPDRS составил 40,5 балла, то через 1 мес. – 11 б, через 6 мес. – 19,5 б, через 1 год – 10б, через 2 года – 19 б, через 3 года – 10 б и через 5 лет – 19,5 б. В on медикаментозный период до операции – 13 балла, то через 1 мес. – 3 б, через 6 мес. – 6,5 б, через 1 год – 5 б, через 2 года – 15,5 б, через 3 года – 6 б и через 5 лет – 11 б. После имплантации нейростимулятора и электродов off и on медикаментозные периоды оценивались на фоне глубокой стимуляции мозга.

В качестве мишени были выбраны следующие глубинные структуры мозга: STN – 39 человек, из которых в одном случае выполнена переустановка электрода в GPi слева в связи с развитием гемибализма; GPi у 9 пациентов и Vim – 3 человек. Замена нейростимулятора проведена 14 пациентам, из них двум пациентам дважды.

Таблица 2. Динамика показателей моторной функции по III ч Унифицированной рейтинговой шкале оценки болезни Паркинсона до и после операции, Me (0,25;0,75), p<0,001

Оценка по UPDRS (баллы)	До операции	Через 1 мес.	Через 6 мес.	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года	Через 5 лет
III ч UPDRS off-период	40,5 (34,75;54)	11 (7,25;14,25)	19,5 (7,25;24,75)	10 (5,5;18,25)	19 (18,25;27,25)	10 (9;17)	19,5 (12,25;27,5)
III ч UPDRS on-период	13 (9,25;22,5)	3 (2;6)	6,5 (3,5;12)	5 (4;17)	15,5 (12,5;17,75)	6 (0;12)	11 (5,75;23,75)
off(←)→on	26,5 (21,25;37,5)	5 (2;8)	8 (4;11,5)	2 (0,75;5)	2 (1,25;4,25)	4 (3;5)	6 (5;10,75)

Подбор параметров стимуляции и соответствующей медикаментозной терапии требует определенных критериев и включает два этапа. На первом этапе выбирается оптимальный контакт и подбирается интенсивность стимуляции с помощью стандартной ширины импульса и частоты. В качестве оцениваемых симптомов используется мышечная ригидность и тремор при его наличии. Брадикинезия более вариабельна, так как зависит от мотивации, усталости, имеет вариабельную латентность при стимуляции [8]. На втором этапе, осуществляется клиническая оценка с коррекцией параметров стимуляции и медикаментозной терапии по мере необходимости.

К сожалению, проведение стереотаксических вмешательств при БП не избавляет от необходимости применения лекарственных средств, однако позволяет в большей или меньшей степени уменьшить их количество [3]. Актуальной задачей в данном случае является достижение баланса между оптимизацией эффектов нейромодуляции и возможным снижением доз медикаментов с минимизацией побочных эффектов. Отсутствуют предпочтения какой-либо группы препаратов, используются как препараты леводопы, так и агонисты дофаминовых рецепторов. Критерием успешности оптимизации нейромодуляции и медикаментозной терапии является улучшение мобильности пациента при отсутствии дискинезий или других побочных эффектов. При стимуляции STN постепенное плавное увеличение интенсивности нейромодуляции должно сопровождаться снижением доз лекарств. Возможные осложнения: моторные – дискинезии, флуктуации гипокинезии, а также психические – депрессия, апатия, гипомания. При нейромодуляции Gpi и Vim дозы медикаментов изменяются менее интенсивно, чем при STN, а изменение интенсивности нейромодуляции может проводиться более активно [6].

Анализ данных показал, что среднее значение ЛЭД до операции составляла 1064,2±341,1 мг. Через 1 мес. после операции среднее значение ЛЭД составило 585,0±215,5 мг, через 1 год – 708,3±213,8 мг. Пациенты после DBS терапии требуют наблюдения на протяжении всего периода работы стимулятора. Наряду с контролем эффективности и при необходимости коррекции терапии пациенты и их родственники в обязательном порядке обучаются элементам ухода за имплантированными устройствами и мерам предосторожности. Пациенты после имплантации электродов и нейростимулятора для DBS имеют повышенный риск развития побочных эффектов.

Среди 51 человек с БП на фоне DBS из группы наблюдения встречались следующие побочные эффекты: повышение массы тела у 36(70,5%) пациентов с DBS STN, 7 (13,7%) пациентов с DBS Gpi и 2 (3,9%) пациентка с DBS Vim и не превышало 10 кг. Для коррекции веса были даны рекомендации по соблюдению низкокалорийной диеты; появление аксиальной симптоматики, которое проявлялось в виде персистирующего ухудшения постральной устойчивости, акинезии ходьбы, учащения застываний (freezing), нарушения инициации ходьбы, требующие коррекции двигательного стереотипа, наблюдалось у 9 (17,6%) пациентов с DBS STN, у 2 (3,9%) пациентов с DBS Gpi и 1 (1,9%) пациентки с DBS Vim. Перечисленные симптомы корректировались изменением стереотипа ходьбы с использованием маршевой ходьбы, в некоторых случаях плохо поддавались коррекции за период наблюдения; речевые нарушения, часто связанные с распространением возбуждения на внутреннюю капсулу, а в позднем периоде вследствие дисфункции недофаминергических путей, наблюдались у 6 (11,7%) пациентов с DBS STN.

В большинстве случаев пациенты были согласны примириться с нарушением речи и голоса в ответ на значительный регресс основных симптомов заболевания на фоне нейростимуляции; хореоформные или дистонические гиперкинезы, подобные леводопа-индуцированным дискинезиям, возникали у 35 (68,6%) пациентов с DBS STN на начальных этапах программирования и обычно исчезали или значительно регрессировали при хронической стимуляции. Аффективные и когнитивные изменения в послеоперационном периоде выявлялись у 20 (39,2%) человек при DBS STN в виде повышения активности, работоспособности, творческой деятельности, общительности, импульсивности, которые могли возникать как в дневное время, так и ночью и в некоторых случаях беспокоили как самих пациентов, так и их родственников.

Транзиторные психические расстройства в виде органического галлюциноза, нарушения сна с кошмарными сновидениями в адаптационный период (1 год) наблюдались у 3 (5,8%) человек и потребовали медикаментозной коррекции.

Заключение

Таким образом, лечение пациентов с БП с использованием глубокой стимуляции мозга – сложный и многокомпонентный процесс, позволяющий добиться заметных успехов, таких как снижение оценки показателей моторной функции у пациентов, уменьшение леводопаэквивалентной дозы, но одновременно требующий со стороны наблюдающего невролога и нейрохирурга активного внимания и понимания происходящих процессов.

Литература (references)

1. Benabid A.L. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease // *Applied Neurophysiology*. – 1987. – V.50. – P. 344-346.
2. Cooper I.S. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements; parkinsonism // *Psychiatric Quarterly*. – 1953. – V.27. – P. 317-319.
3. Deuschl G. Deep Brain Stimulation: Postoperative Issues // *Movement Disorders*. – 2006. – V.21. – P. 219-237.
4. Evidente V.G. Medication dose reductions after pallidal versus subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2011. – V.124. – P. 211-214.
5. Fenoy A. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance // *Journal. Neurosurgery*. – 2014. – V.120. – P. 132-139.
6. Ferreira J. Katzenschlager R., Bloem B. R. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease // *EFNS European Journal of Neurology*. – 2013. – V.20. – P. 5-15.
7. Follett K.A. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – V.362. – P. 2077-2091.
8. Foltynie T., Hariz M. Surgical management of Parkinson's disease. *Expert Rev // Neurotherapy*. – 2010 – V.10. – P. 903-914.
9. Groiss S. Deep brain stimulation in Parkinson's disease // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. – 2009. – V.2. – P. 20-28.
10. Limousin P. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation // *Lancet*. – 1995. – V. 345. – P. 91-95.
11. Liu Y. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease // *Journal Neurosurgery*. – 2014. – V. 121. – P. 709-718.
12. Lozano A.M. Snyder B.J., Hamani C. et al. Basal ganglia physiology and deep brain stimulation // *Movement Disorders*. – 2010. – V. 25. – P. 71-75.
13. Merola A. Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease: a different long-term outcome? // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 2014. – V. 85. – P. 552-559.
14. Machado A. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Surgical Technique and Perioperative Management // *Movement Disorders*. – 2006. – V.21. – P. 247-258.
15. Sidiropoulos C. Surgical Treatment of Parkinson's Disease // *Current Treatment Options in Neurology*. – 2012. – V.14. – P. 211-212.
16. Siegfried J., Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms // *Neurosurgery*. – 1994. – V.35. – P. 1126-1129.
17. Spiegel E.A. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain // *Science*. – 1947. – V.106. – P. 349-350.

Информация об авторах

Лихачев Сергей Алексеевич – заведующий неврологическим отделом Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии. Республика Беларусь, г. Минск. E-mail: sergeilikhachev@mail.ru

Ващилин Вячеслав Викторович – ведущий научный сотрудник неврологического отдела Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии. Республика Беларусь, г. Минск. E-mail: svashchylin@mail.ru

Буняк Анна Георгиевна – старший научный сотрудник неврологического отдела Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии. Республика Беларусь, г. Минск. E-mail: bunyak_anna@mail.ru

Алексеев Владимир Владимирович – старший научный сотрудник нейрохирургического отдела Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии. г. Республика Беларусь, г. Минск. E-mail: biomechanic@email.su

Забродец Глеб Викторович – ведущий научный сотрудник неврологического отдела Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии. Республика Беларусь, г. Минск. E-mail: gzabrodzets@tut.by

УДК 616-008.9:547.953-07

СЛУЧАЙ КАТАСТРОФИЧЕСКОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

© Михалик Д.С.¹, Жуков Г.В.¹, Николаенкова Л.И.¹, Герасимов С.А.², Морозова Н.В.², Давыдова Ж.А.², Новикова М.А.²

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²НУЗ «Отделенческая больница на станции Смоленск ОАО «РЖД», Россия, 214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15

Резюме

Цель. Представить клинический случай катастрофического течения антифосфолипидного синдрома с положительным прогнозом.

Методика. Проведен анализ клинической информации отечественных и зарубежных источников по антифосфолипидному синдрому. Представлен наблюдаемый авторами клинический случай катастрофического течения антифосфолипидного синдрома с положительным прогнозом.

Результаты. В клинических условиях достигнут положительный прогноз катастрофического течения антифосфолипидного синдрома при своевременной диагностике и оптимальной медикаментозной терапии.

Заключение. В условиях многопрофильных терапевтических стационаров следует помнить о возможности диагностики первичного антифосфолипидного синдрома при наличии соответствующих критериев: клинического эпизода артериального или венозного тромбоза, тромбоцитопении и высоких титров антител классов G и M к кардиолипину антигену. При своевременном патогенетическом лечении катастрофическое течение антифосфолипидного синдрома имеет положительный прогноз.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, аутоиммунное заболевание, клинический случай

CLINICAL CASE OF CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Mikhailik D.S.¹, Zhukov G.V.¹, Nikolaenkova L.I.¹, Gerasimov S.A.², Morozova N.V.², Davydova J.A.², Novikova M.A.²

¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

²Smolensk Railway Station Hospital, 15, 1-st Krasnoflotskij Lane, 214025, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To demonstrate a male patient case history of catastrophic antiphospholipid syndrome with a positive outcome.

Methods. The authors observed a clinical case of a male patient with catastrophic antiphospholipid syndrome with a positive outcome. An analysis of clinical information on antiphospholipid syndrome in Russian and foreign references was performed.

Results. A positive outcome of the catastrophic antiphospholipid syndrome revealed in clinical conditions was provided by early verification of this case as well as its optimal medical treatment.

Conclusion. At multidisciplinary therapeutic hospitals, primary antiphospholipid syndrome can be diagnosed with the following appropriate criteria: a clinical episode of arterial or venous thrombosis, thrombocytopenia and high titres of G and M antibodies to the cardiolipin antigen. Provided appropriate pathogenetic treatment the catastrophic antiphospholipid syndrome can have a positive outcome.

Key words: antiphospholipid syndrome, autoimmune disease, case history

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС, синдром антифосфолипидных антител, синдром Хьюза) – аутоиммунное гиперкоагуляционное состояние, которое определяется наличием двух основных составляющих: обнаружение в крови больного хотя бы одного типа антифосфолипидных антител (неоднородная группа антител к белкам, связанным с фосфолипидами – важнейшими

функциональными и структурными компонентами клеточных мембран) и наличие хотя бы одного клинического признака из многообразных возможных проявлений заболевания, где самыми важными являются тромбозы вен или артерий и/или осложнения беременности. АФС рассматривается как аутоиммунное заболевание, которое иногда выступает вместе с другими (например, системной красной волчанкой), но гораздо чаще бывает изолированным состоянием. Антифосфолипидные антитела тесно связаны с клиническими проявлениями АФС, однако механизм их влияния на тромбообразование до сих пор не совсем ясен. В качестве «подозреваемых» выступает влияние на тромбоциты, факторы свертываемости крови, а также на клетки эндотелия.

В публикации приводятся разбор клинического случая диагностики первичного АФС катастрофического течения с положительным исходом.

Описание клинического случая

Пациент Ф.А.А., 1962 года рождения, поступил в терапевтическое отделение НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО РЖД» 14.02.18 г. (история болезни №2000/167/261) с жалобами на малопродуктивный кашель с отделением светло-желтой мокроты, смешанную одышку в покое, усиливающуюся при физической нагрузке и в положении лежа, общую слабость, повышение температуры тела до 39°C, снижение массы тела на 26 кг за 8 месяцев.

История заболевания. Считает себя больным с января 2017 г., когда появилась фебрильная лихорадка, озноб, болезненные высыпания на голенях, одышку при физических нагрузках. Был госпитализирован в КБСМП г. Смоленск. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлен диссеминированный процесс в легких, состояние было расценено как саркоидоз (морфологической верификации не проводилось), назначен метипред 24 мг/сутки, антибактериальная терапия. На фоне увеличения дозы метипреда до 32 мг/сутки состояние улучшилось (снижение температуры тела, уменьшение одышки). В июне 2017 г. начато снижение дозы глюкокортикостероидов (ГКС), но при достижении дозы 12 мг/сутки вновь возникло ухудшение состояния в виде фебрильной лихорадки и нарастания одышки. В сентябре 2017 г. находился на стационарном лечении в КБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с диагнозом криптогенная организующая пневмония. Доза ГКС была увеличена до 32 мг/сутки, однако эффекта не последовало. 28.11.17 г. пациент был госпитализирован в КБ №1 г. Смоленск. По данным спиральной КТ органов грудной клетки определялась выраженная отрицательная динамика в виде нарастания интерстициальных изменений. Проводилась антибактериальная, ГКС терапия, больной проконсультирован фтизиатром, онкологом, инфекционистом. За время госпитализации возник пароксизм фибрилляции предсердий, нормохромная анемия средней степени тяжести. Была назначена заместительная терапия эритроцитарной массой, свежезамороженной плазмой. 13.12.17 г. был госпитализирован в «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России». Состояние расценивалось как оппортунистическая инфекция (вероятнее всего, грибковая), осложнившая идиопатическую интерстициальную пневмонию. Проводилась антибактериальная, противогрибковая (флуконазол), антиаритмическое, антикоагулянтное лечение с имплантацией вава-фильтра 25.12.17 г. После фибробронхоскопии с браш-биопсией и трахеобронхиальной лаважа убедительных данных за криптогенную организующую пневмонию и/или саркоидоз получено не было. Пациент был выписан с рекомендациями приема ГКС (преднизолон 22,5 мг/сут), гипотензивных, антикоагулянтных, противогрибковых препаратов под наблюдение ангиохирурга, пульмонолога и гематолога.

Ухудшение самочувствия отмечал с 12.02.18 г., выражавшегося повышением температуры тела до 39°C, ознобом, одышкой смешанного характера в покое, малопродуктивным кашлем. Пациент был госпитализирован 14.02.18 г. в терапевтическое отделение НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО РЖД» с диагнозом внебольничная двусторонняя пневмония тяжелой степени (тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)?).

История жизни. В анамнезе тромбоз глубоких вен нижних конечностей, правой общей бедренной вены и правой нижней полой вены, многократные эпизоды подострой рецидивирующей ТЭЛА, сопровождающейся тяжелой острой дыхательной недостаточностью.

Объективные данные при поступлении. Общее состояние тяжелое, рост 186 см, масса тела 106 кг, ИМТ 30,6 кг/м². Кожа бледная, сухая, на конечностях мелкие экхимозы, отечность голеней, стоп. Частота дыхания 30/мин. SpO₂ 94%, при перкуссии легочный звук, дыхание везикулярное ослабленное, с обеих сторон сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца приглушены, аритмичные, пульс около 80 в мин., профиль АД 170/100-130/90 мм рт. ст. Перкуторные размеры

печени по Курлову 16×15×14 см, селезенка 6×4 см. Почки не пальпируются. Дизурии нет. Сознание сохранено, ориентирован правильно.

Учитывая тяжесть состояния, больной был переведен в реанимационное отделение, где под наблюдением реаниматолога, терапевта и клинического фармаколога в течение 12 койко-дней проводилась антибактериальная, инфузионная, противогрибковая терапия с положительной динамикой. Пневмония разрешилась.

Параклинические обследования. Общие анализы крови: 14.02.18 выявлена анемия с числом эритроцитов $3,46 \times 10^{12}/л$, гемоглобина 106 г/л, MCV 90 фл, лейкоциты в норме $7,1 \times 10^9/л$, тромбоцитопения $86 \times 10^9/л$ (25:1000 клеток), резкое повышение СОЭ 63 мм/ч. Группа АВ (IV) резус-положительная. 27.02.18 прогрессия степени анемии, выражавшаяся падением количества эритроцитов до $2,43 \times 10^{12}/л$, гемоглобина 76 г/л, с лейкопенией $2,1 \times 10^9/л$ и тромбоцитопенией $29 \times 10^9/л$ (12:1000 клеток), СОЭ сохранилась увеличенной до 30 мм/ч.

05.03.18 показатели периферической крови оставались с теми же изменениями: эритроциты $3,05 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 97 г/л, лейкоциты $2,4 \times 10^9/л$, тромбоциты $88 \times 10^9/л$ (29:1000), СОЭ 30 мм/ч.

В анализах мочи протеинурия, осадок без особенностей. 15.02.18 ИФА антитела к биспиральной ДНК отрицательны. 14.02.18 коагулограмма ПТВ 44,5 с, ПТИ 31%, МНО 3,28, АЧТВ 44 с, фибриноген 6,7 г/л. 19.02.18 D-димер от 1337,5 нг/мл (норма до 400). 26.02.18 показатели гемостаза нормализовались: ПТВ 14 с, ПТИ 99%, МНО 1, фибриноген 1,4 г/л. 27.02.18 Прямая проба Кумбса слабоположительная. 22.02.18 Посев крови дал стерильный результат. 21.02.18 Гомоцистеин 16,13 мкмоль/л (норма 5,46-16,2), выявлено наличие антител к фосфолипидам IgM 12,9 Ед/мл (норма до 10), к фосфолипидам IgG 2,1 Ед/мл (норма до 10). 28.01.18 СРБ 68,9 мг/л (норма до 6), антинуклеарный фактор (АНФ) титр <1:160 (норма). Отрицательный результат АНФ с вероятностью около 90% исключает диагноз СКВ, диффузной склеродермии, синдрома Шегрена, CREST-синдрома, смешанного заболевания соединительной ткани, вторичного антифосфолипидного синдрома, олигоартрикулярной формы ЮРА, а также с вероятностью 80% исключает наиболее частые формы аутоиммунного поражения печени, в том числе аутоиммунный гепатит 1 типа и первичный билиарный цирроз. Антинуклеарный фактор может быть отрицательным у единичных больных СКВ, кожными формами красной волчанки, полимиозитом, АФС, что потребовало назначения дополнительного обследования.

02.03.18 Генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилии и/или нарушениями фолатного обмена: PAI-1 – подтип 4G/4G, F7 (10976 G>A) тип G/A, ITGA2 (807 C>T) подтип C/T, и F13A1 – G/T.

Инструментальные исследования. 12.03.18 УЗИ вен нижних конечностей: состояние после установки каво-фильтра, нижняя полая вена визуализируется, кровоток низкоамплитудный, каво-фильтр визуализируется с фиброзными тяжами.

15.02.18 ЭхоКГ: левое предсердие 4,4 см, ФВ 62%, толщина МЖП и ЗСЛЖ 1,5 см, диаметр ПЖ 3,1 см, правое предсердие 3,8×5,2 см, СДЛА 49 мм рт. ст. Заключение: дилатация обоих предсердий, концентрическая гипертрофия ЛЖ, уплотнение створок АК и МК, умеренная легочная гипертензия. 21.03.18 ЭхоКГ №87 (в динамике): аорта 4,4 см, аортальный клапан 2,4 см, левое предсердие увеличено 4,8 см, полость левого желудочка увеличена, КДРЛЖ 5,8 см, КСРЛЖ 4,0 см. Толщина МЖП и ЗСЛЖ 1,5 см. ФВ 59%. Диаметр ПЖ расширен 3,5 см (норма 2,6-3,2 см), расширено правое предсердие 4,1×5,3 см. Диаметр ЛА 3,1 см (норма менее 2,8 см). СДЛА 35 мм рт. ст. Заключение: дилатация всех камер сердца, легочной артерии, корня аорты. Уменьшение легочной гипертензии (с 49 до 35 мм рт. ст.). Концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка с диастолической дисфункцией по 1 типу.

На ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка, пароксизмы трепетания предсердий, купированные амиодароном. 01.03.2018 Холтеровское мониторирование ЭКГ: синусовый ритм со средней ЧСС 61 в мин., частая одиночная и парная наджелудочковая экстрасистолия. Устойчивые и неустойчивые пароксизмы фибрилляции предсердий. Ишемических изменений не зарегистрировано.

07.12.2017 при проведении ФГДС верифицирован гиперпластический гастрит. 08.12.17 во время фибробронхоскопии выявлен диффузный катаральный эндобронхит. 19.03.2018 выполнена колоноскопия №93: толстая кишка осмотрена до купола слепой кишки, в просвете кишки определяется жидкое содержимое в большом количестве. Слизистая бледная, умеренно очагово гиперемирована во всех отделах, сосудистый рисунок прослеживается полностью, гаустры выражены умеренно, тонус снижен. На 25, 30, 70 и 90 см от ануса определяются полипы 3 типа по Kudo,

до 0,5 см в диаметре, слизистая гиперемирована. Взята биопсия. Заключение: хронический колит, полипоз кишечника.

С учетом результатов изложенного обследования был поставлен следующий диагноз: Основное: антифосфолипидный синдром, катастрофическое течение. Тромбофилия. Осложнения: состояние после имплантации кава-фильтра по поводу тромбоза общей бедренной вены правой нижней конечности, правых наружной подвздошной и нижней полой вен. Подострая рецидивирующая тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. ДН II ст., ДВС II ст. Сопутствующие: ИБС (пароксизмы трепетания предсердий). ХСН ПА-Б, ФКП. Артериальная гипертензия III стадии, риск 4. Язвенная болезнь 12-перстной кишки, ремиссия.

Для дальнейшего лечения пациент был переведен в гематологический центр, где ему проводилась эффективная заместительная терапия компонентами крови, антибактериальная (рифаксимин или альфа-нормикс), инфузионная, антигипертензивная, антикоагулянтная терапия (сулодексид или Вессел Дуэ Ф по 2 мл (600 ЛЕ) в/в, ГКС (преднизолон 20 мг с постепенной отменой), лечение препаратом генно-инженерной терапии ритуксимаб в/в 375 мг/м².

Обсуждение клинического случая

Антифосфолипидный синдром охватывает практически все отрасли медицины, включая кардиологию (в ряде случаев АФС ишемия миокарда признана одним из его проявлений), ортопедию («ишемические» переломы), оториноларингологию (нарушения равновесия), дерматологию (рецидивирующие язвенные поражения кожных покровов, пятнистое ливедо), психиатрию (снижение памяти), трансплантологию (значительное число осложнений у больных с положительным анализом на антифосфолипидные антитела) и др.

В 80-е годы прошлого века АФС стал отдельной нозологической единицей, и клиницисты стали наблюдать случаи острого распространенного тромбообразования, всегда требующего лечения в отделении интенсивной терапии и с высоким уровнем смертности. В этих случаях было неясно, что служило пусковым механизмом заболевания, хотя в одном из них, произошедшем у больного с уже установленным диагнозом АФС и протекавшим на фоне острого коллаптоидного состояния, причиной, очевидно, стала отмена варфарина после того, как больной получил травму головы [4]. Два случая «острой катастрофической распространенной окклюзии сосудов внутренних органов невоспалительного характера на фоне высоких титров антифосфолипидных антител были описаны Greisman S.G. et al. в 1991 г. [5]. Из названия статьи следует, что это произошло у больных системной красной волчанкой, у которых были высокие титры антикардиолипидных антител. В этом же номере журнала Harris E.N. и Vos K. опубликовали статью по теме: «Острая распространенная коагулопатия-васкулопатия, сочетающаяся с антифосфолипидным синдромом» [6]. С тех пор термин «катастрофический» стал использоваться регулярно.

Примерно у половины больных катастрофической формой АФС ранее не было никаких проявлений тромбофилии, а у пациентов с имевшимися тромбозами, артериальные тромбозы составляли примерно 13% [3, 4]. В анамнезе встречались невынашивание беременности [1] или тромбоцитопения [7, 8]. Способствующие развитию заболевания факторы были разнообразны, включая различные инфекции, аборт, хирургические операции, но в большинстве случаев пусковые механизмы оставались неопределенными [9].

Характерными особенностями катастрофического АФС служат проявления генерализованного тромбоза, включающего в себя поражение сосудов почек, головного мозга, легких. Клиническими осложнениями в первую очередь были острый респираторный дистресс-синдром, инфаркт надпочечников (что иногда выражается в развитии болезни Аддисона), судорожный синдром, пятнистые ливедо и обширные некрозы кожи [7]. В половине случаев у больных катастрофическим вариантом АФС наблюдалась тромбоцитопения, как и у нашего пациента, а у некоторых – картина диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Летальность составляет около 50% [4, 8].

Анализируя приведенные тесты генетического полиморфизма наблюдаемого больного, ассоциированные с риском развития тромбофилии, было выявлено следующее. Ген PAI-1 кодирует биосинтез серпина, антагониста тканевого активатора плазминогена. У больного был определен подтип 4G/4G. Установлено, что в крови людей, имеющих вариант 4G/4G, концентрация PAI-1 значительно выше, чем у субъектов с вариантами 5G/5G и 5G/4G. Вариант 4G/4G предрасполагает не только к повышению риска тромбозов, но и к ожирению и повышению уровня холестерина [2]. Ген F7 (10976 G>A) (код синтеза проконвертина или коагуляционного фактора VII): подтип G/A у нашего пациента может предрасполагать к гипокоагуляции. Ген ITGA2 (807 C>T) – управление синтезом α-интегрина (тромбоцитарного рецептора к коллагену,

который обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с поврежденной стенкой сосудов, что является необходимым условием включения последующих звеньев свертывающей системы крови). Подтип С/Т приводит к изменению первичной структуры субъединицы и вызывает изменение свойств рецептора, что обуславливает увеличение скорости адгезии тромбоцитов. Индивидуум с таким подтипом С/Т имеет повышенный риск инфаркта миокарда (в 2,8 раза), ишемического инсульта, риск послеоперационных постангиопластических тромбозов, а также развитие тромбоэмболических заболеваний [2]. Это подтверждается наличием у пациента рецидивирующей тромбоэмболии ветвей легочной артерии. Ген F13A1 кодирует биосинтез фибриназы (XIII фактор свертывания крови, участвует в образовании нерастворимого фибрина, представляющего собой основу кровяного сгустка). Наследственный вариант G/T может привести к снижению уровня XIII фактора в плазме, нарушению структуры и свойств фибринового сгустка, что может быть причиной повышенного риска отсроченных кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии, геморрагического синдрома, ведет к уменьшению риска венозного тромбоза. Антикоагулянтная терапия у нашего пациента не привела к геморрагическим осложнениям.

Поскольку при катастрофической форме АФС наблюдаются множественные поражения различных органов, лечение требует нахождения в блоке интенсивной терапии (реанимации). Используются гепарин, кортикостероидные гормоны, плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулинов. Настоящую революцию в лечении ревматоидного артрита, болезни Бехтерева, псориатического артрита и других диффузных заболеваний соединительной ткани совершило появление генно-инженерных биологических препаратов, представляющих собой специально созданные иммуноглобулины или другие белковые молекулы (моноклональные антитела, в частности, ритуксимаб). Ритуксимаб – это моноклональные антитела, селективно снижающие количество CD20+ В-лимфоцитов посредством трех предполагаемых механизмов: антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность, комплемент-зависимая цитотоксичность и индукция апоптоза CD20+ В-лимфоцитов. CD20 не экспрессируется на стволовых клетках и зрелых плазматических клетках, что подтверждается нормализацией количества В-лимфоцитов и продукции иммуноглобулинов после однократного курса введения ритуксимаба. Этот препарат продемонстрировал высокую эффективность в лечении В-клеточных CD20+ неходжкинских лимфом, а также при серопозитивном ревматоидном артрите [3].

В представленном случае лечение АФС генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимабом оказало положительный эффект и было хорошо переносимым, что позволяет использовать его в дальнейших клинических ситуациях.

Выводы

1. В условиях многопрофильных терапевтических стационаров следует помнить о возможности диагностики первичного антифосфолипидного синдрома при наличии соответствующих критериев: клинического эпизода артериального или венозного тромбоза, тромбоцитопении и высоких титров антител классов G и M к кардиолипидному антигену.
2. При своевременном патогенетическом лечении катастрофическое течение антифосфолипидного синдрома имеет положительный прогноз.

Литература (references)

1. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Идрисова Л.Э., Абрамян Р.Р., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром. Вопросы патогенеза // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – №2. – С. 32-53. [Bitsadze V.O., Hizroeva D.H., Idrisova L.E., Abramyan R.R., Andreeva M.D., Makatsariya A.D. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. – 2015. – N2. – P. 32-53. (in Russian)]
2. Пономарева П.О., Хаблюк В.В., Золотавина М.Л., Милилян Н.С. Зависимость полиморфизма генов свертывания крови от групповой и резусной принадлежности крови у женщин // *Universum: химия и биология: электронный научный журнал*. – 2017. – №1(31) [Ponomaryova P.O., Hablyuk V.V., Zolotavina M.L., Mililyan N.S. *Universum: himiya i biologiya: elektronnyj nauchnyj zhurnal*. *Universum: Chemistry and Biology: Electronic Scientific Medical Journal*. – 2017. – N1(31). URL:<http://7universum.com/ru/nature/archive/item/4123> (in Russian)]
3. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека // *Русский Медицинский Журнал*. – 2007. – Т.15, №26. – С. 1-6. [Nasonov E.L. *Russkij medicinskij zhurnal*. *Russian Medical Journal*. – 2007. – V.15, N26. – P. 1-6. (in Russian)]

4. Hughes Graham, Sangle Shirish Hughes Syndrome: The Antiphospholipid Syndrome. A Guide for Students. – Springer-Verlag: London, 2012. – 102 p.
5. Greisman Stewart G., Thayaparan Rose-Sunitha, Godwin Thomas A. et al. Occlusive Vasculopathy in Systemic Lupus Erythematosus. Association with Anticardiolipin Antibody // Archives of Internal Medicine. – 1991. – V.151, N2. – P. 389-392.
6. Harris E.N., Bos K. An Acute Disseminated Coagulopathy-Vasculopathy Associated With the Antiphospholipid Syndrome. Ibidem. – P. 231-233.
7. Asherson R.A., Francès C., Iaccarino L. et al. The antiphospholipid antibody syndrome: diagnosis, skin manifestations and current therapy // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2006. – V.24 (Suppl. 40). – P. 46-51.
8. Dhir Varun, Pinto Benzeeta Antiphospholipid syndrome: A review // Journal of Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences. – 2014. – V.19, N1. – P. 19-27.
9. Giannakopoulos Bill, Krilis Steven A. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome // New England Journal of Medicine. – 2013. – V.368. – P. 1033-1044.

Информация об авторах

Михалик Дмитрий Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Жуков Геннадий Валентинович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Николаенкова Людвиг Ивановна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Герасимов Сергей Александрович – главный врач НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД». E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Морозова Наталья Викторовна – заместитель главного врача по лечебной части НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД». E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Давыдова Жанна Александровна – гематолог высшей категории, заведующая областным гематологическим центром НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД». E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Новикова Мария Александровна – гематолог высшей категории НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД». E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

УДК 616.24

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ САРКОИДОЗА И ТУБЕРКУЛЕЗА С ПОТЕРЕЙ ЗРЕНИЯ
© Пунин А.А.¹, Молотков А.О.¹, Гуляева С.А.², Пикалова О.С.², Хоруженко О.М.²,
Короткова Е.А.², Вендиктова Д.Ю.¹, Максимова Ю.С.¹

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40

Резюме

Цель. Обмен опытом со специалистами терапевтами, пульмонологами, фтизиатрами, окулистами по обследованию пациентки с потерей зрения и легочной диссеминацией и диагностике сочетанного течения саркоидоза и туберкулеза.

Методика. Комплексное изучение материалов истории болезни, амбулаторной карты, результатов клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических методов исследований пациентки с независимым ретроспективным анализом гистологического препарата глазного нерва в различных научных учреждениях страны.

Результаты. Представлены материалы наблюдения и диагностического поиска у пациентки 29 лет с сочетанием саркоидоза легких, внутригрудных лимфатических узлов и туберкулеза с формированием туберкуломы мозга и потерей зрения на правый глаз. Постановка диагноза потребовала 8 месяцев обследования в пяти стационарах терапевтического, ревматологического, противотуберкулезного и пульмонологического профиля, неоднократного пересмотра гистологических препаратов учеными морфологами четырех лечебных и научных учреждений Смоленска и Москвы. Дебют болезни с потери зрения на правый глаз привел к необходимости птериональной краниотомии (удалению глиальной опухоли) правого зрительного нерва, морфологический тип которой потребовал дифференциации между саркоидозом, туберкулезом и болезнью Вегенера. Выявление разновеликих и разновозрастных очагов некроза, сходных с казеификацией, и наличие депозитов в зонах некроза, сходных с кислотоустойчивыми микобактериями при окраске по Циль-Нильсену в глиальной опухоли зрительного нерва, наряду с положительной динамикой на фоне противотуберкулезной терапией послужили основанием для постановки диагноза туберкулома головного мозга в области правого зрительного нерва.

Гистологическая картина трансбронхиального биоптата легочной паренхимы с выявлением эпителиоидно-лимфоцитарных гранул без казеозного некроза и гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса подтвердила наличие саркоидоза легких.

Заключение. Представленный случай демонстрирует важность привлечения специалистов разного профиля к диагностическому процессу, широкого обсуждения проблемы дифференциальной диагностики при диссеминированных заболеваниях легких.

Ключевые слова: саркоидоз, туберкулез, потеря зрения

CLINICAL CASE OF SARCOIDOSIS AND TUBERCULOSIS IN COMBINATION WITH LOSS OF VISION

Punin A.A.¹, Molotkov A.O.¹, Gulyaeva S.A.², Pikalova O.S.², Horuzhenko O.M.²,
Korotkova E.A.², Venidiktova D.Yu.¹, Maksimova Yu.S.¹

¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

²Clinical Hospital N1 of Smolensk, 40, Frunze St., 214006, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. The authors aim to exchange diagnostic experience with therapists, pulmonologists, phthisiatricians, ophthalmologists concerning examination of a patient with vision loss and pulmonary dissemination and diagnosing combined course of sarcoidosis and tuberculosis.

Methods. The study includes a comprehensive analysis of the materials of the medical history, outpatient card, the results of clinical, laboratory, instrumental and morphological methods of the patient's examination with independent retrospective analysis of the histological preparation of the optic nerve in various scientific institutions of the country.

Results. The data of observation and diagnosis of a 29 year-old patient with a combination of lung sarcoidosis, intrathoracic lymph nodes and tuberculosis with the formation of brain tuberculoma and loss of vision to the right eye are presented in the article. The diagnosis took eight months in five hospitals of

the therapeutic, rheumatology, pulmonary and tuberculosis profiles and included repeated review of histological preparations performed by morphologists in four medical and scientific institutions of Smolensk and Moscow. The debut of the disease with loss of vision to the right eye led to the need for pterional craniotomy (removal of glial tumor) of the right optic nerve, the morphological type of which required differentiation between sarcoidosis, Wegener's disease and tuberculosis. The identification of different uneven foci of necrosis, similar to caseification, and the presence of deposits in the zones of necrosis, similar to the acid-fast mycobacteria when stained by Ziehl-Neelsen in glial tumor of the optic nerve, combined with the positive trend against the backdrop of tuberculosis therapy were the basis for the diagnosis of brain tuberculoma in the right optic nerve.

Histology transbronchial biopsy of the lung parenchyma with the identification of epithelioid lymphocytic granulomas without caseous necrosis and giant multinucleated cells by Pirogov-Langhans confirmed the presence of pulmonary sarcoidosis.

Conclusion. The presented case demonstrates the importance of attracting specialists of different profiles to the diagnostic process, and broad discussion of the problem of differential diagnosis in disseminated lung diseases.

Keywords: sarcoidosis, tuberculosis, vision loss

Введение

Саркоидоз – системное заболевание с хроническим течением, характеризующееся образованием специфических гранул в различных органах и тканях. Саркоидоз встречается во всех странах мира, поражает людей любых возрастов, расы и пола, однако чаще наблюдается у взрослых в возрасте 20-40 лет [7]. Наиболее часто саркоидоз проявляется двусторонней лимфаденопатией корней легких, легочной диссеминацией и поражением кожи. Возможно поражение других органов и систем: глаз, печени, селезенки, слюнных желез, сердца, нервной системы, мышц, костей и др. При наличии легочной диссеминации дифференциальная диагностика проводится прежде всего с туберкулезом легких, а верификация диагноза основывается на типе эпителиоидно-клеточные гранулемы в ходе морфологического исследования. Клинические примеры выявления туберкулеза лёгких и саркоидоза у одного пациента описаны в литературе, что не является распространённым явлением, а подтверждение такого сочетания представляет сложную диагностическую задачу [3]. В данной статье представлен клинический случай сочетания саркоидоза легких, ВГЛУ и туберкуломы мозга с потерей зрения у одной пациентки.

Цель исследования – обмен опытом со специалистами терапевтами, пульмонологами, фтизиатрами, окулистами по обследованию пациентки с потерей зрения и легочной диссеминацией и диагностике сочетанного течения саркоидоза и туберкулеза.

Методика

Проведено комплексное исследование материалов истории болезни, амбулаторной карты, результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований пациентки Ю. 1988 г.р. с предварительным диагнозом «Саркоидоз». Выполнен независимый ретроспективный анализ гистологического препарата глазного нерва в трех научных учреждениях страны, как ведущий метод верификации диагноза. Длительность наблюдения: 8 месяцев.

Результаты наблюдения и их обсуждение

Пациентка Ю., 29 лет, 16 января 2017 г. обратилась в Центр респираторной медицины (ЦРМ) областного государственного бюджетного учреждения (ОГБУЗ) «Клиническая больница (КБ) №1» г. Смоленска с жалобами на «лунообразное лицо», набор веса, что связывает с приемом преднизолона по поводу саркоидоза.

При сборе анамнеза получены следующие сведения: в конце октября 2016 г. больная отметила снижение остроты зрения. В течение 2-х недель развилась полная слепота правого глаза. Консультирована офтальмологом, неврологом. 31.10.2016 г. проведена магнитно резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастированием, выявлено объемное образование правого зрительного нерва. Консультирована нейрохирургом и госпитализирована в нейрохирургическое отделение Федерального государственного автономного учреждения (ФГАУ) «Лечебно-реабилитационный центр (ЛРЦ) Минздрава России Федерального центра нейрохирургии боли, ультразвуковой, лазерной хирургии» для хирургического лечения. После

проведенного обследования 16.11.2016 г. выполнена операция: птериональная краниотомия справа – удаление глиальной опухоли правого зрительного нерва. Гистологическое заключение: в биоптате фрагмент ткани, представленный скоплением саркоидоподобных гранулем с тенденцией к слиянию, перифокальными грануляциями и воспалительной инфильтрацией, фокусом некроза и кровоизлияниями. Картина неспецифического гранулематозного воспаления зрительного нерва [6]. При компьютерной томографии легких 29.11.2016 г. определяются множественные диффузно расположенные очаги размером от 2 до 8 мм, очаги альвеолярной консолидации до 15 мм, множественные лимфатические узлы до 17 мм. 30.11.2016 г. пациентка выписана с диагнозом: Объемное образование правого зрительного нерва (саркоидная гранулема). Компрессионно-ишемическая нейропатия правого зрительного нерва. Рекомендовано наблюдение и лечение по месту жительства с контрольной МРТ головного мозга через 12 мес.

С 7.12.2016 г. по 16.12.2016 г. пациентка находилась на лечении в пульмонологическом отделении областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения (ОГБУЗ) Смоленская областная клиническая больница с диагнозом: Саркоидоз, острое течение, II стадия (поражение легких и внутри грудных лимфатических узлов (ВГЛУ) с внелегочными проявлениями (саркоидная гранулема правого зрительного нерва). Состояние после удаления объемного образования правого зрительного нерва. Атрофия диска зрительного нерва правого глаза (вторичная). Консультирована неврологом, нейрохирургом, окулистом. Получала лечение преднизолоном 30 мг per os с рекомендациями при выписке продолжить прием преднизолона в прежней дозе по месту жительства, явка через месяц к пульмонологу в центр респираторной медицины (ЦРМ) ОБГУЗ «Клинической больницы (КБ) №1».

На приеме в ЦРМ ОБГУЗ КБ №1: состояние пациентки удовлетворительное, отеков нет, кожные покровы чистые. АД 130/80 мм.рт.ст., пульс 90/мин, ЧДД 18/мин, сатурация 99%. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца ритмичные, живот мягкий, безболезненный. Диагноз без изменений, продолжено лечение преднизолоном, рекомендовано через 3 месяца выполнить рентген контроль и при положительной динамике приступить к снижению дозы.

16.03.2017 г. проведена многослойная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК): признаки саркоидоза легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлов. Состояние без динамики. Во время повторного приема в ЦРМ 23.03.2017 г. пациентка отметила появление одышки при физической нагрузке, потливость, редкий кашель. Учитывая отрицательную клиническую динамику, отсутствие положительной рентгенологической динамики после трех месяцев терапии системными стероидами был заподозрен туберкулезный процесс и запрошены стекла с гистологическим материалом в Федеральном центре нейрохирургии боли для повторного анализа. Заключение морфолога: пролиферативно-деструктивный полиангиит с элементами гранулематозного воспаления. Микрокартина напоминает гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом). Исключить туберкулез.

Составлен план обследования: консультация фтизиоофтальмолога, фтизиатра, ревматолога для проведения дифференциальной диагностики саркоидоза с туберкулезом и гранулематозом Вегенера. 27.03.2017 сделан DST 0,1 в/к. 30.03.2017 – уколочная реакция. Исследованы антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) IgG, АНЦА IgA от 5.04.2017 – 1:80 (референтные значения 1:40), проведена непрямая реакция иммунофлюоресценции 03.04.17 – 1:320. Для исключения гранулематоза Вегенера пациентка госпитализирована в ревматологическое отделение НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД», откуда направлена 26.04.2017 г. в университетскую клиническую больницу (УКБ) №3 «Клиника нефрологии, внутренних профессиональных болезней им. Е.М. Тареева». На КТ органов грудной клетки картина соответствует саркоидозу лёгких и ВГЛУ второй стадии. По сравнению с КТ от 29.11.16 г. отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров ВГЛУ. Изменения в легких без существенной динамики. На УЗИ органов брюшной полости умеренные диффузные изменения печени, умеренные диффузные изменения поджелудочной железы, спленомегалия. На МРТ головного мозга патологических изменений в головном мозге не обнаружено. Состояние после операции на правом зрительном нерве. Консультирована фтизиатром: по результатам обследования нельзя исключить туберкулез органа зрения, а также легких и ВГЛУ. Рекомендовано: фибробронхоскопия (ФБС) с биопсией ВГЛУ и исследованием промывных вод бронхов на микобактерии туберкулеза (МБТ) в университетской клинической больнице (УКБ) фтизиопульмонологии. Терапию системными стероидами препаратами проводить на фоне противотуберкулезной терапии: изониазид 300 мг два раза в сутки после еды, витамин В6 20 мг два раза в сутки, пиразинамид 1,5 г после обеда. Повторная консультация готовых препаратов образования зрительного нерва от 04.05.2017 г. в Центральном научно-исследовательской институте туберкулеза (ЦНИИТ). Заключение морфолога: оболочка и фрагмент нерва с развитием реактивных полиангиитов, наличие гранулематозной реакции по составу эпителиоцитной, с наличием гигантских многоядерных клеток типа Пирогова-Ланганса, довольно выраженного

лимфоидного инфильтрата с примесью лейкоцитов. Гранулематозная реакция носит сливной характер без формирования ограничений, в центре гранулемы выявляются разновеликие и разновозрастные очаги некроза, часть из них сходные с казеификацией. При окраске по Циль-Нильсену в зонах некроза выявляются немногочисленные депозиты, сходные с кислотоустойчивыми микобактериями. Заключение: картина имеет больше данных на наличие туберкулезного воспаления в фазе прогрессирования. 16 мая 2017 г. пациентка выписана под амбулаторное наблюдение с рекомендациями: избегать физических и психоэмоциональных нагрузок, переохлаждений, инсоляции, необоснованного приема лекарственных средств, вакцинация живыми вакцинами по жизненным показаниям; ограничение употребления соли (до 5 гр. в сут.), легкоусвояемых углеводов, животных жиров; консультация фтизиатра в УКБ Фтизиопульмонологии (ФП), при необходимости – госпитализация для обследования и лечения; продолжить прием препаратов: преднизолон 20 мг в сут., омепразол 20 мг 1 раз в сут., витамин Е 300 мг 2 раза в сут., изониазид 300 мг 2 раза в сут. после еды, витамин В6 20 мг 2 раза в сут., пиразинамид 1,5 после обеда; контроль общего и биохимического анализа крови, СРБ 1 раз в мес.; КТ ОГК, придаточных пазух носа, орбит, височных костей раз в 3-6 мес.; денситометрия раз в год; наблюдение в лечебно-диагностическом отделении УКБ №3; наблюдение терапевта, ревматолога, пульмонолога, офтальмолога по месту жительства.

Для исключения туберкулезной этиологии процесса 16.05.2017 г. пациентка госпитализирована в УКБ ФП для обследования и лечения. Консультирована неврологом: диагноз – туберкулез правого зрительного нерва, рекомендована спинномозговая пункция. В анализе ликвора МБТ не выявлены. Консультация окулиста: атрофия зрительного нерва как исход гранулематозного воспаления зрительного нерва туберкулезной этиологии. На КТ ОГК от 03.05.2017 г. во всех отделах легких определяются очагово-интерстициальные изменения, фокусы уплотнения легочной ткани размерами до 15 мм. В средостении определяются множественные увеличенные лимфатические узлы с тенденцией к слиянию: паратрахеальные до 27×16 мм, передние медиастинальные до 23×9 мм, парааортальные до 25×10 мм, бифуркационные до 59×28 мм, параэзофагеальные до 27×17 мм. Корни легких расширены за счет увеличенных лимфоузлов. На обзорной рентгенограмме ОГК от 18.05.17 г. – мелкоочаговая диссеминация с обеих сторон, преимущественно в средних и нижних отделах. Корни легких расширены, мало структурны. Рентгенологическая картина соответствует диссеминированному туберкулезу легких. При диагностической фибробронхоскопии 30.05.2017 патология трахеобронхиального дерева не выявлена. Проведен смыв из бронхов правого легкого на микобактерии туберкулеза. Кислотоустойчивые микобактерии не выявлены. Цитограмма соответствует саркоидозу (стекла консультированы в НИИ онкологии им Герцена). Проведена чрезбронхиальная биопсия из В2 правого легкого (3 кусочка) на гистологическое и 2 стекла на цитологическое исследование. Выявленные клеточные структуры напоминают саркоидные гранулемы, больше данных за саркоидоз. Консультация готовых препаратов в ЦНИИТ: Гистологически трансбронхиальный биоптат содержит перибронхиальную легочную паренхиму с эпителиоидно-лимфоцитарными гранулемами без казеозного некроза. Заключение: Выявлены элементы гранулематозного воспаления: разрозненно лежащие эпителиоидные клетки, скопление эпителиоидов, эпителиоидно-клеточные гранулемы без некроза, гигантские многоядерные клетки Пирогова-Лангханса. Проведено лечение: изониазид 300 мг 2 раза на фоне приема витамина В6 20 мг 2 раза в сутки, пиридоксин 20 мг 2 раза, пиразинамид 1,5, рифампицин 0,3 (отменен 07.06.2017 г. в связи с сильной тошнотой, ухудшением аппетита), левофлоксацин 0,75 с 07.06.17 г., витамин Е 300 мг 2 раза, пентоксифиллин 300 мг 2 раза, преднизолон – уменьшение по ½ таблетки к 17.07.17 г. С 01.08.17 г. – 20 мг/сут. При КТ-контроле головного мозга с контрастным усилением от 01.08.17 г. – состояние после удаления туберкулемы головного мозга. На КТ ОГК от 01.08.17 г. отмечается отрицательная динамика процесса по сравнению с КТ ОГК от 03.05.2017 г. Пациентка выписана 8.08.2017 г. с диагнозом: Туберкулома головного мозга в области правого зрительного нерва, МБТ (-) в ликворе. Осложнение: атрофия зрительного нерва справа как исход туберкулезного воспаления. Конкурирующий: Саркоидоз с поражением легких, ВГЛУ. Подострое течение. Рекомендации при выписке: продолжить противотуберкулезную терапию (изониазид 300 мг 2 раза в сут. на фоне витамина В6 20 мг 2 раза в сут., пиразинамид 1,5, левофлоксацин 0,75), прием преднизолона 20 мг в сут., витамина Е 300 МЕ 2 раза в сут. Наблюдение у пульмонолога, офтальмолога и фтизиатра. Повторный прием через 2 мес. Направить на медико социальную экспертизу, учитывая необратимость потери зрения на правый глаз и отрицательную динамику со стороны ВГЛУ и легких.

Представленный клинический случай представляет значительный интерес в плане анализа проведенного диагностического поиска и применяемых методов дифференциальной диагностики у больных с легочной диссеминацией. Особенность клинической картины и результаты повторных исследований гистологических препаратов требовали в первую очередь дифференциации между саркоидозом, туберкулезом и гранулематозом Вегенера [2].

Сочетание клинических проявлений и данных рентгенологического исследования позволяет диагностировать саркоидоз органов дыхания в 30-40% случаев, однако отсутствие гистологического подтверждения является источником диагностических ошибок до 40-50%. Верификацию диагноза проводят на основании гистологического исследования биоптатов пораженных органов. Характерный признак – саркоидная гранулема, представляющая собой неказеифицирующуюся эпителиоидно-клеточную гранулема, состоящую из высокодифференцированных мононуклеарных фагоцитов и лимфоцитов. Саркоидная гранулема может претерпевать фибротические изменения, которые обычно начинаются с периферии и продвигаются к центру, завершаясь полным фиброзом и/или гиалинизацией. Стандартным методом дифференциальной диагностики саркоидоза является бронхологическое исследование, при котором проводятся осмотр бронхиального дерева, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и трансбронхиальную биопсию (ТББ) легких. В содержимом БАЛ при саркоидозе обнаруживается повышение содержания лимфоцитов и иногда небольшое количество эозинофилов. При биопсии слизистой оболочки бронхов у 41-57% больных саркоидозом удается обнаружить неказеифицирующиеся гранулемы. Информативность ТББ при заборе пяти биоптатов составляет от 40 до 90%.

Сложности диагностики саркоидоза связаны с неспецифичностью его клинических проявлений. Поражение легких встречается более чем в 90% случаев, однако одышка является достаточно поздним симптомом для заболевания. Кашель при саркоидозе возникает из-за сдавления увеличенными лимфатическими узлами дыхательных путей либо при наличии саркоидного бронхита. Он практически всегда непродуктивный. Гиперреактивность дыхательных путей отмечена примерно у 20% больных. Поражение глаз встречается у 11-83% больных. Может быть поражена любая часть глаза или глазницы; наиболее типичен увеит. Другими патологическими изменениями могут быть конъюнктивальные фолликулы, увеличение слезных желез, сухой кератоконъюнктивит, дакриоцистит и ретинальный васкулит. Клинически распознаваемое поражение нервной системы встречается менее чем у 10% больных саркоидозом. Чаще поражается основание мозга. Характерно поражение черепных нервов, особенно паралич лицевого нерва, а также гипоталамуса и гипофиза [4].

Другой нозологической формой, выявленной у пациентки, является туберкулез. Особенностью туберкулёзного процесса является способность поражать практически любой орган, в том числе и головной мозг. В литературе описаны клинические примеры формирования туберкулом мозга у взрослых, что нашло подтверждение в ходе оперативных вмешательств [5]. Сходство симптомов и этиологии туберкулеза и саркоидоза было признано настолько значимым, что с 1995 по 2003 г. в России больных саркоидозом наблюдали фтизиатры по VIII группе диспансерного учета. По морфометрическим показателям гранулемы при туберкулезе и саркоидозе достаточно схожи, поэтому при отсутствии казеозного некроза дифференциальная диагностика туберкулеза и саркоидоза с преобладанием гранулематоза по морфологической картине достаточно сложна. Рентгенологическая картина при подострой и хронической формах диссеминированного туберкулеза имеет некоторое сходство с саркоидозом - наблюдается двустороннее и симметричное расположение многочисленных мелкоочаговых теней. В то же время туберкулезные очажки на рентгенограммах характеризуются полиморфизмом, нечеткостью контуров, различной величиной и плотностью, а также преимущественной локализацией в верхних отделах легких. Для дифференциальной диагностики заболеваний могут быть использованы следующие различия: отсутствие в саркоидных гранулемах казеозного некроза, характерного для туберкулеза; отсутствие у подавляющего числа больных саркоидозом положительной туберкулиновой реакции с 2 ТЕ; отсутствие положительного эффекта от специфической противотуберкулезной терапии; отсутствие контагиозности саркоидоза и его эпидемиологической опасности.

Другим заболеванием, потребовавшим проведения дифференциальной диагностики у пациентки, был гранулематоз Вегенера (ГВ). ГВ является аутоиммунным некротизирующим гранулематозным васкулитом из группы системных васкулитов, ассоциированных с выработкой антинейтрофильных цитоплазматических антител. Заболеваемость ГВ составляет от 3 до 14 на миллион населения, возраст заболевших варьирует от 30 до 70 лет. Поражение легких и органов зрения в при ГВ не является казуистическими случаями и нашли освещение в литературе [1, 2]. Вопрос о данной патологии возник по результатам проведения гистологического исследования глиальной опухоли с наличием в ней пролиферативно-деструктивного полиангиита с элементами гранулематозного воспаления, однако морфологическое сходство гранулем не подтверждалось другими диагностическими критериями ГВ, коими являются воспалительное поражение рото- или носоглотки в виде болезненных или безболезненных язв в полости рта и изменения осадка мочи в виде микрогематурии [1].

Оставляя возможность для дискуссии об истинной природе поражения зрительного нерва, легких и ВГЛУ у пациентки, следует признать, что позитивный эффект проводимой терапии достигнут только при сочетании преднизолона и противотуберкулезных препаратов. Кроме того, наличие у пациентки 2-х заболеваний – саркоидоза и туберкулеза основывается на гистологическом

подтверждении с выявлением эпителиоидно-клеточных гранул без некроза в легочной ткани, эпителиоидно-клеточных гранул с некрозом в гистологическом препарате зрительного нерва с обнаружением в зонах некроза депозитов, сходные с кислотоустойчивыми микобактериями.

Заключение

Таким образом, на примере сложного для диагностики случая сочетания у пациентки туберкулеза и саркоидоза с поражением легких, ВГЛУ, мозга и потерей зрения на один глаз показана необходимость привлечения к диагностическому процессу широкого круга специалистов для верификации диагноза.

Литература (references)

1. Ананьева Л.П. Поражение респираторного тракта при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях // Респираторная медицина: руководство в 3-х томах / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Литтера, 2017. – №3. – С. 329-365. [Anan'eva L.P. *Respiratornaja medicina: rukovodstvo v 3-h tomah* / Pod red. A.G. Chuchalina. Respiratory medicine: a guide in 3 volumes / Ed. A.G. Chuchalin. – 2017. – N3. – P. 329-365 (in Russian)]
2. Бекетова Т.В. Асимптомное течение поражения легких при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) // Научно-практическая ревматология, 2014. – №1. – С. 102-104. [Beketova T.V. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. Scientific and Practical Rheumatology – 2014. – N1. – P. 102-104 (in Russian)]
3. Куклина Г.М., Романов В.В., Шмелев Е.И. Сочетание двух диссеминированных процессов у одной больной (клиническое наблюдение) // Доктор.Ру, 2016. – №2. – С. 52-56. [Kuklina G.M., Romanov V.V., Shmelev E.I. *Doktor.Ru*. Doctor.Ru – 2016. – N2. – P. 52-56 (in Russian)]
4. Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. - М.: Атмосфера, 2010. – 416 с. [*Sarkoidoz: Monografija* / Pod red. A.A. Vizelya. Sarcoidosis: Monograph / Ed. A.A. Vizel. – Moscow: Atmosphere. – 2010. – 416 p. (in Russian)]
5. Пономарева Е.Ю., Ребров А.П., Ландфанг С.В. и др. Трудности диагностики при диссеминированных процессах в легких // Клиническая медицина, 2013. – Т.91. – №7. – С 61-64. [Ponomareva E.Ju., Rebrov A.P., Landfang S.V. i dr. *Klinicheskaja medicina*. Clinical medicine. – 2013. – T.91. – N7. – P. 61-64. (in Russian)]
6. Никифоров Б.М., Корнетова Н.В., Закарявичус Ж., и др. Туберкулез головного мозга и его оболочек у взрослых // Нейрохирургия, 1999. – №2 (4). – С 45-49. [Nikiforov B.M., Kometova N.V., Zakarjavichus Zh., i dr. *Nejrohirurgija*. Neurosurgery. – 1999. – N2(4). – P. 45-49 (in Russian)]
7. Зайцев А.А., Крюков Е.В., Антипушина Д.Н. Саркоидоз: критерии и инструменты прогноза рецидивирующего течения // Практическая пульмонология, 2015. – №2. – С. 28-31. [Zajcev A.A., Krjukov E.V., Antipushina D.N. *Prakticheskaja pul'monologija*. Practical pulmonology. – 2015. – N2. – P. 28-31. (in Russian)]

Информация об авторах

Пунин Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 001e316@mail.ru

Молотков Артем Олегович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: artem-new@mail.ru

Гуляева Светлана Архиповна – заведующая пульмонологическим отделением ОГБУЗ «Клиническая больница №1». E-mail: gulyaeva-46@mail.ru

Пикалова Ольга Сергеевна – врач пульмонологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1». E-mail: Supermegasashkaa@mail.ru

Хоруженко Ольга Махмудовна – врач пульмонологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1». E-mail: Mom.7@mail.ru

Короткова Елена Андреевна – врач пульмонологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1». E-mail: Korotkova_alena1@mail.ru

Венидиктова Дарья Юрьевна – клинический ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 92darv@gmail.com

Максимова Юлия Сергеевна – клинический ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: juljaenalieva@yandex.ru

УДК 616.61-006.6-089

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОССИФИКАЦИИ ГЕМАТОМЫ СЕЛЕЗЕНКИ

© Никольский А.В.², Нарезкин Д.В.¹, Тимощенко Д.В.², Федорин П.И.¹

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» Россия, 214000, г. Смоленск, ул. Тенишевой, 9

Резюме

Цель. Представить редкое клиническое наблюдение оссификации гематомы (абсцесса) селезенки, проявившееся в отдаленном периоде клинической симптоматикой острого живота с явлениями перитонита, потребовавшего диагностической лапаротомии и повторной радикальной операции – спленэктомии вместе с оссификатом.

Методика. У пациентов со спонтанным или травматическим повреждением селезенки гематомы нередко организуются и длительное время себя не проявляют. При этом в организованной гематоме происходят процессы оссификации. Размеры и положение таких кальцинированных гематом самое разнообразное, это в свою очередь может сопровождаться самыми различными клиническими проявлениями и осложнениями, что нередко требует экстренного оперативного вмешательства.

Результаты. При выполнении экстренной операции в забрюшинном пространстве в области хвоста поджелудочной железы и ворот селезенки обнаружен «каменистой» плотности инфильтрат. В послеоперационном периоде, после дополнительного исследования – спиральной компьютерной томографии была верифицирована «кальцинированная опухоль» связанная с селезенкой. Выполнена повторная операция удаление селезенки вместе с образованием. Гистологическое заключение: селезенка хронически генерализованно полнокровна. Светлый и организованный (с явлениями петрификации), инфаркт селезенки.

Заключение. Ретроспективно анализируя клинические проявления данного заболевания, можно предположить, что у больной вследствие неустановленных причин произошел либо инфаркт, либо спонтанный, возможно подкапсульный разрыв селезенки. Длительное время состояние пациентки оставалось удовлетворительным. Организовавшийся инфаркт (гематома) в виде остеофита располагаясь в забрюшинном пространстве в зоне магистральных сосудов (a.et v. lienalis), возможно нарушал кровоснабжение и оказывал компрессию на близлежащие органы, что в конечном итоге проявилось клинической картиной перитонита.

Ключевые слова: оссификат селезенки, подкапсульная гематома, инфаркт селезенки, спленэктомия

CLINICAL OBSERVATION OF OSSIFICATION OF HEMATOMA OF THE SPLEEN

Nikolsky A.V.², Narezkin D.V.¹, Timoshenkov D.V.², Fedorin P.I.¹

¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

²Smolensk Emergency Hospital, 9, Tenishevoj St., 214000, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To present a rare clinical observation of ossification of a hematoma (abscess) of the spleen, manifested in the late period by the clinical symptomatology of the “acute abdomen” with the phenomena of peritonitis, which required diagnostic laparotomy and a repeated radical operation – splenectomy.

Methods. In patients with spontaneous or traumatic spleen damage, hematomas are often organized and do not show themselves for a long time. At the same time, ossification takes place in the organized hematoma. The size and position of such calcified hematomas vary widely. This in turn can be accompanied by a variety of clinical manifestations and complications, which often requires emergency surgery.

Results. During emergency surgery in the retroperitoneal space near the tail of the pancreas and the gates of the spleen, a “stony” density of the infiltrate is found. In the postoperative period, after additional investigation - spiral computed tomography - the “calcified tumor” associated with the spleen was verified. The second operation was performed to remove the spleen together with the formation. The

histological conclusion is: the spleen is chronically generalized full-blooded. It is a light and organized spleen infarction (with signs of petrification).

Conclusion. In retrospective analyzing the clinical manifestations of the disease, it can be assumed that the patient, due to unidentified causes, had either a heart attack or a spontaneous, possibly subcapsular rupture of the spleen. For a long time, the patient's condition remained satisfactory. The organized infarction (hematoma) in the form of an osteophyte located in the retroperitoneal space near the main vessels (a.et v. lienalis), possibly violated the blood supply and exerted pressure on nearby organs, resulting in the clinical picture of peritonitis.

Keywords: ossification of the spleen, subcapsular hematoma, infarction of the spleen, splenectomy

Введение

Селезенка является наиболее уязвимым висцеральным органом, при тупой травме живота. При этом многие авторы указывают на развитие субкапсулярной гематомы селезенки у 37% пациентов, большинство которых – до 74% лечатся консервативно. Как правило, до 85% наблюдений таких гематом могут спонтанно регрессировать в течение 2-3 месяцев [1]. Нередко в отсроченном периоде, может возникнуть разрыв капсулы селезенки, отмечаемый в 13% случаев [1]. Крайне редко в 2% наблюдений гематома может организоваться и в конечном итоге оссифицироваться [2, 5]. При инфаркте селезенки, вследствие различных причин: тромбоз, эмболии, длительного спазма селезеночных сосудов, участок органа не кровоснабжается, в результате развиваются процессы некробиоза. Селезенка – орган иммунной системы, связанный с лимфоузлами и лимфатическими сосудами, в ее ткань могут попасть болезнетворные микроорганизмы. В случае инфаркта и некроза части органа интенсивное размножение микробов может привести к образованию гнойника, абсцесса, который также может организоваться и кальцинировать. Клинические проявления, которого, могут проявиться спустя годы [3].

По данным литературы существуют две основные теории оссификации селезенки. Первая кальцификация развивается вследствие миграции мелких частиц, содержащих остеогенные клетки из перихондрия или надкостницы лобкового симфиза или грудины, или реже других костей в результате травмы. Вторая миграция стволовых клеток, дифференцированных в мезобласты, а также в остеобласты или хондробласты вследствие травмы [4, 5].

В отечественной доступной литературе описания оссификации селезенки мы не встретили. Данные представленные в зарубежных источниках скудные.

Описание клинического случая

Представляем клиническое наблюдение оссификации селезенки пациентки отделения неотложной хирургии №2 клинической больницы скорой медицинской помощи города Смоленска.

Больная Д. 62 лет поступила в ОГБУЗ КБСМ отделение неотложной хирургии №2 18.12.2017 г. в 12:52 Предъявляла жалобы на: боли животе, тошноту, сухость во рту.

Анамнез болезни: больной себя считала в течение суток. Боли возникли спонтанно, самостоятельно не купировались, интенсивность нарастала. Лекарственных препаратов не принимала. В связи с нарастанием болевого синдрома обратилась за медицинской помощью.

Анамнез жизни: из перенесенных заболеваний отмечает: острые респираторные инфекции, грипп. Страдает ИБС, артериальной гипертензией, сахарным диабетом второго типа, варикозной болезнью вен нижних конечностей. Туберкулез, брюшной тиф, вирусный гепатит, травмы больная отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен.

При поступлении общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, нормостеник, удовлетворительного питания, кожные покровы обычной окраски. Тургор и эластичность кожного покрова не нарушены. Видимые слизистые обычной окраски. Лимфоузлы, доступные пальпации не увеличены. Органы дыхания: дыхание через нос свободное, ЧДД – 17/мин. Форма грудной клетки коническая. Обе половины грудной клетки активно равномерно участвуют в акте дыхания. Западения межреберных промежутков нет. Границы легких в пределах нормы. При аускультации в легких везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Органы кровообращения: тоны сердца ритмичные, приглушены. Артериальное давление 130/70 мм. рт.ст. Пульс 80/мин, ритмичный, синхронный удовлетворительного наполнения.

Органы пищеварения: аппетит снижен. Язык сухой, обложен белым налетом. На передней брюшной стенке послеоперационных рубцов нет. Живот округлой формы, вздут, ограниченно

участвует в акте дыхания. При пальпации живот напряжен, болезненный больше в мезогастральной и гипогастральной областях. Определяется положительный симптом Щеткина-Блюмберга. Граница нижнего края печени по краю реберной дуги. Желчный пузырь не пальпируется. Селезенка не пальпируется. Объемные образования не определяются. При перкуссии тимпанит над проекцией поперечно-ободочной кишки, притупления в отлогих местах живота не определяется. При аускультации живота перистальтика – вялая, выслушиваются единичные шумы. Область почек не изменена, пальпация ее безболезненна. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Мочеиспускание свободное безболезненное, не учащено. Диурез достаточный. Газы отходят плохо. Стула не было сутки. Per rectum: патологии не выявлено. При поступлении была обследована. В общем анализе крови от 18.12.2017 г. отмечено снижение уровня тромбоцитов до 82×10^9 , умеренный лейкоцитоз – $12,4 \times 10^9$. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости от 18.12.2017 г. выявлено: увеличение селезенки до 143×76 мм, площадь – 63 см^3 . В воротах селезенки определяется гипоехогенное, неоднородное образование 70×40 мм. Выпота в брюшной полости нет. Определяются диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Заключение: увеличение селезенки. Объемное образование в воротах селезенки. При обзорной рентгенографии органов брюшной полости от 18.12.17 г.: обнаружена слева на уровне L3-L4 овальной формы гетерогенная тень 9×6 см – неясного генеза (рис. 1).



Рис. 1. Обзорная рентгенография органов брюшной полости, гетерогенная тень отмечена стрелкой

Учитывая клинические проявления перитонита, наличие признаков раздражения брюшины, больной после кратковременной предоперационной подготовки выполнена операция: лапаротомия, ревизия брюшной полости. Время операции: 16:40-18:15, 18.12.17 г. (Операционная бригада: Тимощенко Д.В., Федорин П.И.)

При ревизии органов брюшной полости: выпота в брюшной полости нет, желудок, кишечник, желчный пузырь не изменены. Обращала на себя внимание выраженная спленомегалия (размеры селезенки примерно $20 \times 15 \times 8$ см). Вскрыта сальниковая сумка. Поджелудочная железа дольчатой структуры, неподвижна, визуально не изменена. В области хвоста поджелудочной железы забрюшинно определяется «каменистой» плотности, неровное, неправильной формы неподвижное образование размерами $10 \times 7 \times 6$ см. Вверху распространяется в ворота селезенки, снизу соприкасается с верхним полюсом почки. Над образованием желудок и селезеночный изгиб ободочной кишки, образование с ними не связано. Состояние расценено как сегментарная портальная гипертензия, спленомегалия, опухоль забрюшинного пространства. Решено было ограничиться диагностической лапаротомией. В послеоперационном периоде пациентке проводилась инфузионная, антибактериальная терапия, обезболивание.

При спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с динамическим болюсным контрастированием (20.12.2017 г.) (рис. 2). Стрелками обозначены признаки объемного образования в области ворот селезенки (организованная гематома?). Умеренно выраженное увеличение селезенки со структурными изменениями в ней (посттравматического? генеза). Структурные изменения печени по типу очагового жирового гепатоза. Перигепатический выпот. Хронический холецистит. «Застойный желчный пузырь». Диффузные изменения поджелудочной

железы. Нарезко выраженный двусторонний плевральный выпот. Воспалительные изменения в базальных отделах обоих легких.

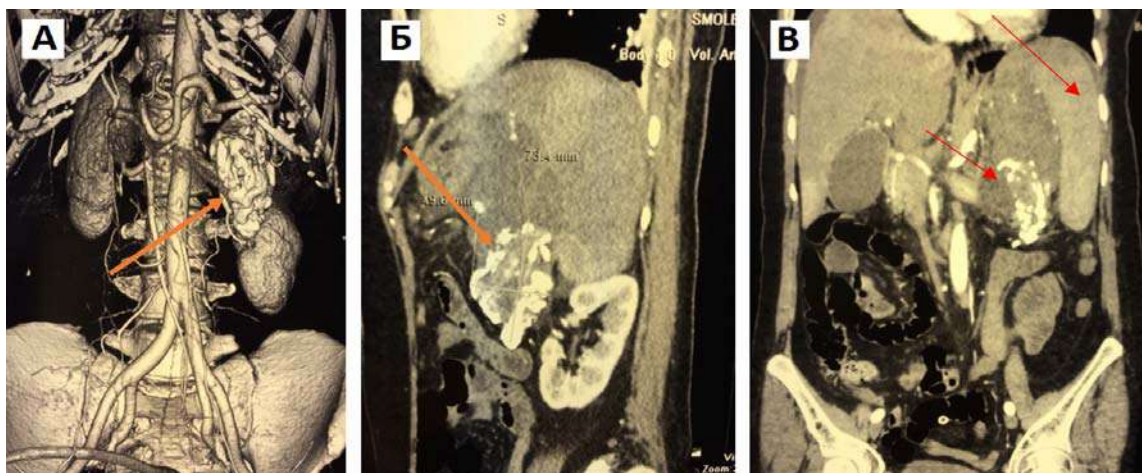


Рис. 2. Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости

Учитывая данные полученные во время операции и дополнительных методов исследования, больной был выставлен основной диагноз: инфаркт (посттравматический) селезенки. Осложнение: хронический абсцесс селезенки с оссификацией. Гиперспленизм.

Пациентке 25.12.2017 г. выполнена операция: релапаротомия, спленэктомия. (Операционная бригада: Никольский А.В., Нарезкин Д.В., Федорин П.И.). При ревизии органов брюшной полости: в воротах селезенки визуально и пальпаторно определялся инфильтрат каменной плотности, распространяющийся вниз забрюшинно. Обнажен оссификат в воротах селезенки, оттесняющий хвост поджелудочной железы вниз и медиально и частично охватывающий его. По передне-верхней поверхности тела поджелудочной железы обнажена селезеночная артерия и лигирована на протяжении. Поэтапно с техническими трудностями отделен от оссификата хвост поджелудочной железы. В воротах селезенки мобилизованы, лигированы и пересечены селезеночные сосуды. Выполнена спленэктомия. Селезенка удалена единым блоком с оссификатом. При ревизии препарата с его рассечением выявлен белесый рубец в воротах селезенки и полость, заполненная детритом, переходящая в плотный оссификат – хронический абсцесс селезенки как результат инфаркта (рис. 3).

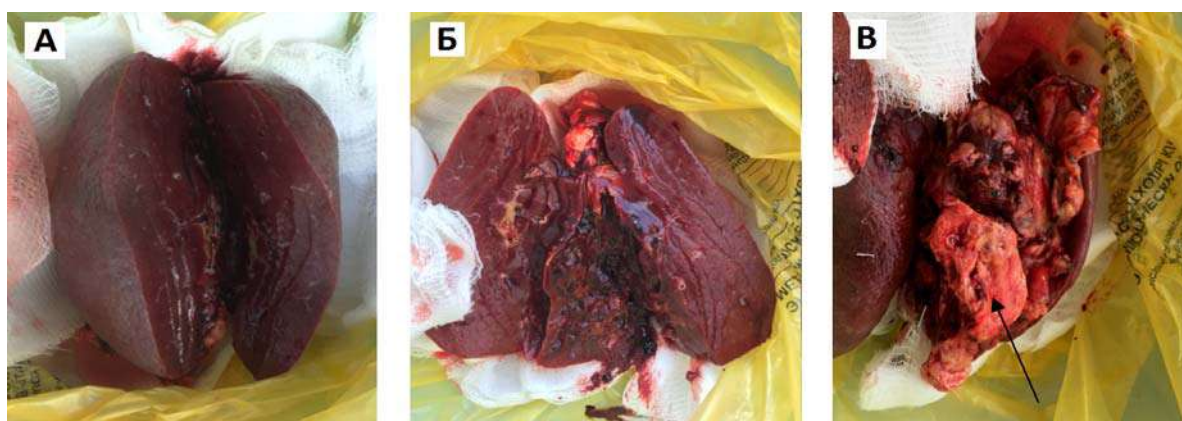


Рис. 3. Фотография удаленной селезенки с оссификатом (указан стрелкой)

Взят материал для бактериологического исследования. Послеоперационный диагноз: основной – инфаркт селезенки. Осложнение: хронический абсцесс селезенки с оссификацией. Гиперспленизм. Патогистологическое заключение: селезенка хронически генерализованно полнокровна. Светлый

и организованный (с явлениями петрификации), инфаркт селезенки. Роста микрофлоры при бактериологическом посеве не получено.

В послеоперационном периоде проводилась интенсивная терапия, в условиях АРО. После стабилизации состояния больная переведена в хирургическое отделение, где продолжалась интенсивная терапия, перевязки, контроль лабораторных показателей. Послеоперационный период протекал без осложнений. Болевой синдром купирован, расширена диета. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Швы сняты на двенадцатые сутки. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана. Осмотрена через три месяца, жалоб не предъявляет, самочувствие удовлетворительное.

Обсуждение клинического случая

Осификация селезенки – редкое заболевание. По данным разных авторов в случае развития данного патологического состояния рекомендовано прибегать к полной спленэктомии с участком осификации у лиц пожилого и старческого возраста [1-4]. У лиц молодого возраста склоняются в пользу резекции селезенки если участок осификации находится в области нижнего полюса. Осификация хронического абсцесса селезенки, посттравматические гематомы с кальцификацией по данным литературы могут приводить к различным патологическим состояниям, таким как: болевой абдоминальный синдром, острая кишечная непроходимость и др. [5].

Заключение

Ретроспективно анализируя клинические проявления данного заболевания, можно предположить, что у больной вследствие неустановленных причин произошел либо инфаркт, либо спонтанный, возможно подкапсульный разрыв селезенки. Длительное время состояние пациентки оставалось удовлетворительным. Организовавшийся инфаркт (гематома) в виде остеофита располагаясь в забрюшинном пространстве в зоне магистральных сосудов (a.et v. lienalis), возможно нарушал кровоснабжение и оказывал компрессию на близлежащие органы, что в конечном итоге проявилось клинической картиной перитонита и потребовало оказания экстренной хирургической помощи.

Литература (references)

1. Birmole B.J, Kulkarni B.K, Vaydia M.M, Borwankar S.S. Spleen // Journal of Postgraduate Medicine. – 2008. – V.39. – P. 40-41.
2. Labruzzo C., Haritopoulos K.N., El Tayar A.R, Hakim N.S. Post-traumatic spleencysts: a report from the medical history // Internal Surgery. – 2009. – V.87. – P. 152-154.
3. Balzan S.M., Rienner C.E., Santos L.M. et. al. Post-traumatic splenic cysts and partial splenectomy // Surgery Today. – 2001. – V.31. – P. – 262-265.
4. Kuo P.H., Shin M.S., Images in clinical medicine. Splenic and peritoneal ossification // New England Journal of Medicine. – 2007. – V. 356(17). – P. 16.
5. Hashash J.G., Zakhary L., Aoun E.G., Refaat M. Heterotopic mesenteric ossification // Colorectal Disorders. – V.14, N1. – P. 29-30.

Информация об авторах

Никольский Антон Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением неотложной хирургии №2 ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска, ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fedorinp@icloud.com

Нарезкин Дмитрий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dm.narezkin@gmail.com

Тимоценков Дмитрий Владиславович – врач-хирург отделения неотложной хирургии №2 ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска. E-mail: fedorinp@icloud.com

Федорин Павел Игоревич – клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fedorinp@icloud.com

УДК 616.314.17.008.1

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА
**© Шашмурина В.Р.¹, Купреева И.В.¹, Девликанова Л.И.¹, Лубинская Е.В.²,
Мишутина О.Л.¹**

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²ООО «Профессорская стоматологическая клиника», Россия, 214018, Смоленск, ул. Раевского, 8

Резюме

Цель. Изучение эффективности эндодонтического лечения деструктивных форм хронического апикального периодонтита вне обострения с применением временного пломбирования корневых каналов зубов кальцийсодержащей пастой "Calasept" в ближайшие и отдалённые сроки.

Методика. Под клиническим наблюдением находилось 58 пациентов обоего пола в возрасте от 22 до 69 лет, которым проведено консервативное лечение хронического апикального периодонтита (K04.5) 60 зубов с применением временного пломбирования корневых каналов пастой «Calasept» с последующим постоянным пломбированием (основная группа). Группу сравнения составили 45 пациентов, которым проведено консервативное лечение хронического апикального периодонтита (K04.5) 48 зубов без этапа временного пломбирования корневых каналов зубов пастой «Calasept» путём постоянного пломбирования.

Результаты. Анализ конусно-лучевых компьютерных томограмм (КЛКТ-грамм) свидетельствовал, что спустя 12 мес. после лечения хронического апикального периодонтита 60 зубов у пациентов основной группы наблюдалось уменьшение размеров периапикальных очагов деструкции костной ткани. В 33 зубах произошло полное восстановление структуры костной ткани в периапикальных очагах, что составило 55%, а в 27 – частичное восстановление структуры костной ткани (45%). Состояния без изменений в околоверхушечной области, либо увеличение очага деструкции костной ткани в периапикальной зоне зубов у пациентов основной группы спустя 12 мес. после лечения мы не наблюдали. У пациентов группы сравнения при рентгенологическом исследовании спустя 12 мес. после консервативного лечения хронического апикального периодонтита у 21 зуба (44%) наблюдалось частичное восстановление структуры костной ткани в околоверхушечной области и у 16 зубов (33%) – полное восстановление структуры костной ткани из 48 зубов. В 11 зубах (23%) на R -граммах определялись очаги деструкции костной ткани, размеры которых оставались без изменений, как и до лечения. Рентгенологический контроль свидетельствовал об отсутствии увеличения размера деструкции костной ткани в периапикальной области зубов у пациентов группы сравнения спустя 12 мес. после терапии хронического апикального периодонтита.

Заключение. Установлено, что применение временного пломбирования корневых каналов зубов кальцийсодержащей пастой «Calasept» в сочетании с их медикаментозной и инструментальной обработкой при лечении деструктивных форм апикального периодонтита является эффективным и может быть методом выбора терапии хронического апикального периодонтита.

Ключевые слова: хронический апикальный периодонтит, корневой канал зуба, «Calasept», кальцийсодержащие материалы для эндодонтии

CLINICAL EXPERIENCE OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS THERAPY

Shashmurina V.R.¹, Kupreeva I.V.¹, Devlikanova L.I.¹, Lubinskaya E.V.², Mishutina O.L.¹

¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., 214019, Smolensk, Russia

²Professorial Dental Clinic, 8, Rajevskogo St., 214018, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. The efficiency of endodontic treatment of destructive apical periodontitis forms was studied clinically in terms of the use of temporary root canal luting with calciferous paste “Calasept” within the nearest and distant time intervals.

Methods. 58 patients were examined, both males and females aged 22 to 69 years old, who underwent conservative treatment for chronic apical periodontitis (K 04.5) of 60 teeth with temporary root canal luting with the calciferous paste “Calasept” and the following permanent filling (main group).

The experimental group consisted of 45 patients who received conservative treatment for chronic apical periodontitis (K 04.5) of 48 teeth excluding temporary root canal luting with “Calasept” paste with the use of permanent filling only.

Results. The analysis of the cone-beamed computerized tomography data revealed a decrease of the apical periodontitis size of periapical destruction of bone tissue within 12 months following treatment. 33 teeth showed complete tissue recovery from periapical destruction which estimates 55%, 27 teeth demonstrated partial recovery which estimates 45%.

The main group demonstrated either no changes of apietis or an increase of tissue destruction of the periapical area 12 months following treatment.

The experimental group's X-ray examination held 12 months following the conservative chronic apical periodontitis treatment of 21 teeth (44%) revealed partial bone tissue recovery of apietis and complete bone tissue recovery of 16 teeth (33%) out of 48 teeth examined. The X-ray examination of 11 teeth, estimating 23%, showed areas of bone tissue destruction the size of which remained unchanged.

The X-ray control indicated no apietis destruction development among the experimental group within 12 months following chronic apical periodontitis therapy.

Conclusion. The research proves that the use of temporary root canal luting with the calciferous paste “Calasept” in combination with drug-induced and instrumental treatment while curing destructive forms of apical periodontitis are efficient and can provide an alternative method in chronic apical periodontitis therapy.

Keywords: chronic apical periodontitis, root canal, “Calasept”, calciferous endodontic materials

Введение

Исследования последних лет свидетельствуют об увеличении осложнений кариеса зубов и их высокой распространённости: у 45-50% лиц в возрасте от 39 до 44 лет и у 50% пациентов в возрастной группе старше 50 лет воспалительный процесс в верхушечном периодонте является основной причиной удаления зубов и возникновения острых одонтогенных процессов челюстно-лицевой области [9]. Кроме того, одонтогенные очаги инфекции могут быть причиной заболевания разных органов и систем организма [6].

В настоящее время существует ряд эффективных методов лечения деструктивных форм апикального периодонтита [1, 4]. Однако успех первичного эндодонтического лечения составляет около 30% [3]. Проблема возникновения осложнений после проведённого лечения остаётся актуальной [6]. Чаще всего причиной потери зубов являются хронические формы верхушечного (апикального) периодонтита, которые характеризуются агрессивным течением и сопровождаются деструкцией костной ткани [5]. Данные литературы свидетельствуют о том, что устранение одонтогенного очага хронического воспаления благоприятно отражается на состоянии организма [8]. Одной из основных задач терапевтической стоматологии, связанных с проблемой сохранения зуба, на современном этапе является совершенствование консервативных методов лечения воспаления тканей верхушечного периодонта, использование новых средств и методов для эффективного лечения апикального периодонтита [1, 3-5].

Целью исследования явилось клиническое изучение эффективности эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита с применением временного пломбирования корневых каналов зубов кальцийсодержащей пастой «Calasept».

Методика

Под клиническим наблюдением находились 58 пациентов обоего пола (мужчин – 24, женщин – 34) в возрасте от 22 до 69 лет, у которых проведено консервативное лечение хронического апикального периодонтита (K04.5) 60 зубов с применением временного пломбирования корневых каналов зубов пастой «Calasept» в сочетании с их медикаментозной и инструментальной обработкой (основная группа). Группу сравнения составили 45 пациентов, у которых проведено консервативное лечение хронического апикального периодонтита (K04.5) 48 зубов без применения временного пломбирования корневых каналов зубов пастой «Calasept». При диагностике

патологии верхушечного периодонта использовали классификацию И.Г. Лукомского (1955) и Международную классификацию болезней (МКБ 10).

Диагностика апикального периодонтита осуществлялась на основании субъективных (жалобы, анамнез) и объективных (осмотр, зондирование, перкуссия, пальпация, конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) данных. КЛКТ осуществляли во время первичного обследования и на этапе диспансерного наблюдения спустя 12 мес. При первичном обследовании проводился анализ анатомии корневой системы исследуемых зубов. Конусно-лучевая компьютерная томограмма представляет собой современную трёхмерную диагностическую систему визуализации, разработанную специально для использования в области лицевого скелета [2, 7]. На основании литературных данных установлено, что использование 3Д-изображения для эндодонтических целей в настоящее время является более перспективным по сравнению с 2Д-изображениями зубов [8]. При КЛКТ значительно сокращается время сканирования по сравнению со спиральной томографией, что снижает дозу облучения до 40-60 мкЗв [9]. С помощью специальной программы врач может изучить весь объект, параллельно просматривая осевые (аксиальные), корональные (фронтальные) и сагиттальные 2Д-изображения его срезов.

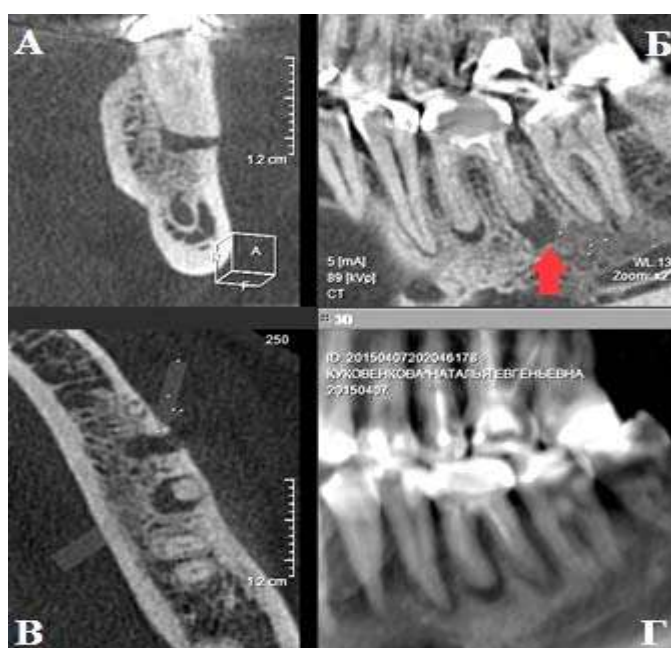


Рис. 1. Хронический апикальный периодонтит. А – корональная плоскость. Б – сагиттальная плоскость. В – аксиальная плоскость. Г – сагиттальная плоскость

Алгоритм лечения пациентов основной группы заключался в следующем. После КЛКТ-контроля исходной клинической ситуации эндодонтическое лечение включало механическую обработку корневых каналов зубов с использованием инструментов стандарта ISO и химическую (медикаментозную) обработку корневых каналов зубов 5,25% раствором гипохлорита натрия, объемом 10 мл на один корневой канал и экспозицией препарата в канале 20 мин. и лубрикантов, содержащих ЭДТА (RC Prep) с последующей обработкой канала корня зуба 2% водным раствором хлоргексидина биглюконата. При препарировании корневых каналов по методике «step back» использовали К-римеры, К- и Н-файлы. Минимальное расширение корневого канала – ISO 25, максимальное- ISO 40. После высушивания корневых каналов в них вводили пасту «Calasept» до апикального отверстия на 14 дней, после чего зуб закрывали временной пломбой. Во 2-е посещение при отсутствии жалоб на боли при накусывании тщательно удаляли пасту «Calasept» на основе гидроокиси кальция из корневых каналов зубов и пломбировали их методом латеральной конденсации гуттаперчевыми штифтами 2 конусности по стандарту ISO до физиологической верхушки корня зуба. В качестве силлера использовали «Эндометазон». В тоже посещение проводили реставрацию коронки зуба композиционными материалами.

Алгоритм лечения пациентов группы сравнения заключался в следующем. Эндодонтическое лечение включало механическую обработку корневых каналов зубов с использованием инструментов стандарта ISO и химическую (медикаментозную) обработку корневых каналов

зубов 5,25% раствором гипохлорита натрия, объёмом 10 мл на один корневой канал и экспозицией препарата в канале 20 минут и лубрикантов, содержащих ЭДТА (RC Prep) с последующей обработкой канала корня зуба 2% водным раствором хлоргексидина биглюконата. При препарировании корневых каналов по методике «step back» использовали К-римеры, К-и Н-файлы. Минимальное расширение корневого канала – ISO 25, максимальное – ISO 40. Дополнительно корневой канал зуба обрабатывался 1% раствором йодиола. Во 2-е посещение при отсутствии жалоб на боли при накусывании проводилась медикаментозная обработка корневого канала зуба 5,25% раствором гипохлорита натрия и 2% водным раствором хлоргексидина биглюконата и высушивания, осуществляли его постоянное пломбирование силлером «Эндометазон» и гуттаперчевыми штифтами 2 конусности по стандарту ISO, методом латеральной конденсации до физиологической верхушки корня и реставрацию коронки зуба композиционными материалами.



Рис. 2. Контроль пломбирования. Повторное эндодонтическое лечение с применением временного пломбирования пастой «Calasept». А – коронарная плоскость. Б – сагиттальная плоскость. В – аксиальная плоскость. Г – сагиттальная плоскость

Оценку эффективности консервативного лечения хронического верхушечного периодонтита проводили на основании изучения жалоб пациентов в первые сутки после пломбирования, а затем спустя 14 дней и 12 мес., а также клинического состояния зуба и окружающих его тканей: реакция зуба на перкуссию, степень его подвижности, состояние десны в области проекции верхушки корня и рентгенологического контроля за ходом изменений в периапикальных тканях и степенью развития репаративных процессов спустя 12 мес. после лечения. Неэффективным лечение считали в тех случаях, когда пациенты отмечали клинические симптомы, характерные для апикального периодонтита, а на R-грамме отмечалось увеличение очагов деструкции в области верхушек корней и бифуркации зубов или состояние без изменений.

Полученные данные обработаны статистически, расчёты выполнены с помощью программного обеспечения Ms Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Большинство пациентов основной группы в ближайшие сроки спустя 3-7 сут. после окончания эндодонтического лечения (окончательного пломбирования корневых каналов зубов) жалоб не предъявляли. При осмотре рта признаки воспаления по переходной складке в области проекции верхушек корней леченых зубов отсутствовали. Перкуссия и пальпация были безболезненные, зубы полноценно участвовали в акте жевания. Гиперемия и болезненность при пальпации в области проекции верхушек корней по переходной складке определялись у 2 пациентов.

В контрольной группе анализ клинической картины показал следующее: при наблюдении в течение первых 7 сут. после постоянной obtурации корневых каналов зубов у 19 больных наблюдалась интенсивная болевая реакция (постпломбировочные боли), болезненная перкуссия и сосудистая реакция в виде гиперемии слизистой оболочки в проекции верхушки корня. Так, болезненные ощущения у пациентов основной группы продолжались не более 1-2 сут., тогда как в группе сравнения боли были продолжительными – в среднем 5-7 сут.

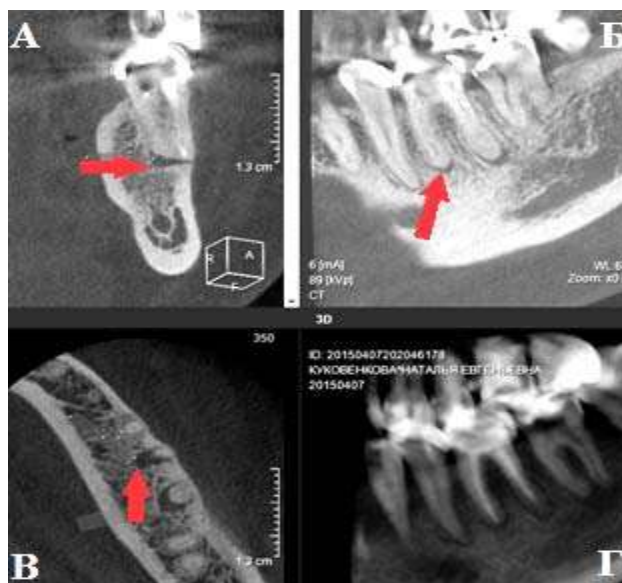


Рис. 3. Повторное эндодонтическое лечение без применения временного пломбирования препаратом «Calasept». Сохранение очагов деструкции по прошествии 12 мес. А – корональная плоскость. Б – сагиттальная плоскость. В – аксиальная плоскость. Г – сагиттальная плоскость

Анализ рентгенограмм свидетельствовал, что спустя 12 мес. после начала лечения хронического апикального периодонтита у пациентов основной группы во всех 60 зубах отмечено уменьшение размеров периапикальных очагов деструкции костной ткани. В 33 зубах произошло полное восстановление структуры костной ткани в периапикальных очагах, что составило 55%, а в 27 зубах – частичное восстановление структуры костной ткани (45%). Состояния без изменений в околоверхушечной области, либо увеличение очага деструкции костной ткани в периапикальной зоне зубов у пациентов основной группы спустя 12 мес. после лечения мы не наблюдали (табл. 1).

При рентгенологическом исследовании спустя 12 мес. после окончания консервативного лечения хронического апикального периодонтита у пациентов группы сравнения (табл. 1) в 21 зубе (44%) наблюдалось частичное восстановление структуры костной ткани в околоверхушечной области и в 16 зубах (33%) – полное восстановление костной ткани из 48 зубов. В 11 зубах (23%) на рентгенограммах определялись очаги деструкции костной ткани, размеры которых оставались без изменений, как и до лечения. Рентгенологический контроль свидетельствовал об отсутствии увеличения размера деструкции костной ткани в периапикальной области зубов у пациентов группы сравнения спустя 12 мес. после терапии деструктивных форм апикального периодонтита.

Задачей лечения деструктивных форм верхушечного периодонтита является создание благоприятных условий для регенерации костной ткани в периапикальной области. Методика многоэтапной терапии с применением лекарственных препаратов, обладающих антисептическими, противовоспалительными и остеоиндуктивными свойствами направлена на повышение репаративных процессов в периапикальных тканях.

Временное пломбирование корневых каналов лечебными нетвердеющими кальцийсодержащими пастами, по данным литературы, является эффективным методом лечения деструктивных форм верхушечного периодонтита, так как оказывает пролонгированное бактерицидное действие и стимулирует остео-, дентино-, цемтогенез [4, 5].

В динамике нами установлено устойчивое сокращение доли зубов с очагами деструкции через 12 мес. наблюдения у пациентов основной группы, что свидетельствует об эффективности восстановления структуры костной ткани зубов при применении пасты «Calasept» в сочетании с

медикаментозной и инструментальной обработкой корневых каналов, способствует уменьшению очагов деструкции костной ткани и даже полному восстановлению её структуры в околоверхушечной области зубов.

Таблица 1. Результаты лечения хронического апикального периодонтита через 12 мес.

Формы хронического апикального периодонтита	Основная группа			Группа сравнения				
	результаты R-исследования							
	Всего зубов	Восстановление структуры костной ткани		Состояние без изменения	Всего зубов	Восстановление структуры костной ткани		Состояние без изменения
		частичное	полное			частичное	полное	
Гранулирующий	45	12	33	-	28	22	10	6
Гранулематозный	15	5	10	-	20	9	6	5
Всего	60	27	33	-	48	21	16	11

Применение временного пломбирования в терапии деструктивных форм апикального периодонтита эффективно и позволяет через 12 мес. после лечения получить положительные результаты. Лечение периапикальных очагов одонтогенной инфекции требует динамического наблюдения за пациентами в отдалённые сроки (12 месяцев) после проведения терапии.

Заключение

Таким образом, применение временного пломбирования корневых каналов зубов кальцийсодержащей пастой «Calasept» в сочетании с их медикаментозной и инструментальной обработкой при лечении деструктивных форм апикального (верхушечного) периодонтита является эффективным и может быть методом выбора в арсенале большого количества методов лечения.

Литература (references)

1. Купреева И.В., Медведева Т.М., Иконникова Е.Л. и др. Сравнительная оценка резодента и форфенана, применяемых для заполнения корневых каналов зубов при лечении деструктивных форм верхушечного периодонтита // Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. – 2010. – №9. 3-4 с. [Kupreeva I.V., Medvedeva T.M., Ikonnikova E.L. i dr. *Matematicheskaya morfologiya. Elektronnyi matematicheskii i mediko-biologicheskii zhurnal*. Mathematical morphology. Electronic mathematical and biomedical sciences journal. – 2010. – N9. – P. 3-4. (in Russian)]
2. Манак Т.Н. Информированность врачей-стоматологов по вопросам современных технологий лечения заболеваний пульпы и апикального периодонта // Стоматологический журнал. – 2015. – №2, Т.16. – С. 99-104. [Manak T.N. *Stomatologicheskii zhurnal*. Dental magazine. – 2015. – V.16, N2. – P. 99-104. (in Russian)].
3. Мануйлова Э.В., Михальченко В.Ф., Яковлев А.Т. Сравнительная эффективность лечения деструктивных форм хронического верхушечного периодонтита с применением кальцийсодержащих препаратов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №1. URL: [http // www. science-education. Ru](http://www.science-education.ru) [Manuilova E.V., Mikhali'chenko V.F., Yakovlev A.T. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2013. – N1. URL: [http // www. science-education. Ru](http://www.science-education.ru) (in Russian)]
4. Митронин А.В., Герасимова М.М. Эндодонтическое лечение болезней пульпы и периодонта: Ч.2 Применение гидроксида кальция в эндодонтии // Эндодонтия today. – 2012. – №4. – С. 3-8. [Mitronin A.V., Gerasimova M.M. *Endodontiya today*. Endodontology today. – 2012. – N4. – P. 3-8. (in Russian)]
5. Николаев Д.А. Тактика при лечении осложнённых форм хронического периодонтита. – М., 2011. [Nikolaev D.A. *Taktika pri lechenii oslozhnennykh form khronicheskogo periodontita*. Tactics in the treatment of complicated forms of chronic periodontitis. – Moscow, 2011. (in Russian)]
6. Рогаткин Д.В., Гинали Н.В. Искусство рентгенографии зубов. – М.: Медицина, 2007. – 206 с. [Rogatskin D.V., Ginali N.V. *Iskusstvo rentgenografii zubov*. The art of dental radiography. – Moscow: Meditsina, 2007. – 206 p. (in Russian)]
7. Саврасова Н.А., Мельниченко Ю.М., Кабак С.Л. и др. Применение конусно-лучевой компьютерной томографии в эндодонтии // Стоматологический журнал. – 2014. – №3. – С. 196-202. [Savrasova N.A.,

- Mel'nichenko Yu.M., Kabak S.L. i dr. *Stomatologicheskii zhurnal*. Dental magazine. – 2014. – N3. – P. 196-202. (in Russian)]
8. Терапевтическая стоматология: национальное руководство / под ред. Л.А. Дмитриевой, Ю.М. Максимовского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 888 с. [*Terapevticheskaya stomatologiya: natsional'noe rukovodstvo* / pod red. L.A. Dmitrievoi, Yu.M. Maksimovskogo. Dental therapy: national guidelines / edited by. L.A. Dmitrieva, Y.M. Maksimovskiy. – Moscow: GEOTAR-Media, 2015. – 888 p. (in Russian)]
 9. Ball R.Z. Intraoperative Endodontic Applications of Cone-Beam Computed Tomography // *Journal of endodontic*. – 2013. – V.39, N4. – P. 548-557.

Информация об авторах

Шашмурина Виктория Рудольфовна – доктор медицинских наук, профессор, декан факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО), заведующая кафедрой стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: shahmurina@yandex.ru

Купреева Ирина Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: irinavitalevna1960@mail.ru

Девликанова Лилия Ильдаровна – ассистент кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: devlikanova.l@mail.ru

Лубинская Елена Владимировна – врач-стоматолог клиники ООО «Профессорская стоматологическая клиника». E-mail: lubinskayae@mail.ru

Мишутина Ольга Леонидовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mishuti@yandex.ru

УДК 616.314-089.29:616:314-089.87

АНАЛИЗ СРОКОВ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ И ПРИЧИН УДАЛЕНИЯ ОПОРНЫХ ЗУБОВ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ИСКУССТВЕННЫХ КОРОНОК

© Аболмасов Н.Н.¹, Адаева И.А.¹, Хачатрян А.В.¹, Чеботаренко О.Ю.², Лукин О.А.²

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²Смоленская областная клиническая стоматологическая поликлиника, Россия, 214018, Смоленск, пр. Гагарина, 27

Резюме

Цель. Определение сроков функционирования и причин, приводящих к потере зубов, покрытых искусственными коронками.

Методика. В общей сложности были проанализированы причины удаления 148 зубов и корней, покрытых искусственными коронками, у 106 пациентов в возрасте от 43 до 88 лет.

Результаты. Вследствие разрушения твердых тканей зубов, преимущественно в пришеечной области были удалены 42 зуба, из них девитальные 40 (95,2%), в результате осложнений кариеса или некачественного эндодонтического лечения – 30 зубов, у 60 зубов причиной удаления явилась функциональная перегрузка пародонта, из них 46 (76,7%) ранее подвергались эндодонтическим вмешательствам. Сроки функционирования покрытых коронками зубов составили: до 1 года – 2 зуба (1,35%), от 1 года до 5 лет – 16 зубов (10,81%), от 5 до 10 лет – 70 (47,30%), 10 – 15 лет – 36 зубов (24,32%), более 15 лет – 24 зуба (16,22%).

Заключение. Полученные данные позволили сделать заключение, что девитализация негативно влияет на сроки функционирования опорных зубов, приводя к их потере в течение 10 лет после протезирования в 51,4% случаев.

Ключевые слова: опорные зубы, специальная терапевтическая подготовка, несъемные ортопедические конструкции, срок службы несъемных протезов

ANALYSIS OF FUNCTIONING TERMS AND CAUSES OF SUPPORTING TEETH REMOVAL IN ARTIFICIAL CROWNS PRODUCTION

Abolmasov N.N.¹, Adaeva I.A.¹, Khachatryan. A.V.¹, Chebotarenko O.Y.², Lukin O.A.²

¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

²Smolensk Regional Clinical Dental Polyclinic, 27, Gagarin Av., 214018, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. The aim of the study was to identify the terms of functioning as well as the causes leading to the loss of teeth covered with artificial crowns.

Material. We analyzed the causes of removal of 148 teeth in 106 patients aged 43 to 88.

Results. Due to the destruction of hard tissues of the teeth, mainly occurring in the cervical region, 42 teeth were removed including 40 (95.2 %). 30 teeth were removed due to caries complications or poor endodontic treatment; 60 teeth – due to functional overload of the parodontium, including 46 (76.7%) with prior endodontic interventions. The terms of functioning for teeth covered with artificial crowns are the following: up to 1 year – 2 teeth (1.35%), from 1 to 5 years – 16 teeth (10.81%), from 5 to 10 years – 70 teeth (47.30%), from 10 to 15 years – 36 teeth (24.32%), over 15 years – 24 teeth (16.22%).

Conclusion. The obtained data made it possible to conclude that devitalization negatively affects the terms of supporting teeth functioning, leading to their loss within 10 years after prosthetics in 51.4% of cases.

Keywords: supporting teeth, special therapeutic preparation, permanent orthopedic constructions non-removable prostheses working life

Введение

Несъемные протезы являются самыми часто применяемыми ортопедическими конструкциями при лечении пациентов с дефектами зубов и зубных рядов, а искусственные коронки наиболее

распространенным методом восстановления анатомической формы зуба или опорным элементом мостовидного протеза.

По данным многих исследователей средний срок службы зуба, покрытого искусственной коронкой составляет 3-10 лет. Причем, до 25% конструкций выпадают через 2-3 года функционирования и опорные зубы, покрытые такими протезами, очень часто приходится удалять по причине деминерализации их твердых тканей, особенно в тех случаях, когда зубы до этого подвергались эндодонтическим вмешательствам [2, 4].

Другой причиной удаления опорных зубов является функциональная перегрузка [2]. Основными факторами, приводящими к ее возникновению, являются неправильное планирование конструкции мостовидных протезов с превышением резервных сил пародонта или игнорирование необходимости устранения деформаций окклюзионной поверхности при составлении плана лечения, что приводит к возникновению супраконтактов [5, 6].

Покрывая зубы искусственными коронками, стоматологи оказывают очень инвазивное воздействие на органы полости рта, особенно при использовании для этих целей интактных зубов [7]. Такое вмешательство связано с редуцией твердых тканей при препарировании зубов, расположением края коронки в зубодесневой борозде, превышением резервных сил пародонта при изготовлении мостовидных протезов. Таким образом, наряду с проведением необходимого лечения (замещение дефектов твердых тканей зубов или протезирование дефектов зубных рядов) создаются предпосылки для возникновения новых проблем, связанных с данными вмешательствами, которые являются следствием несовершенства используемых методов лечения.

Методика

Для анализа наиболее значимых причин, приводящих к потере зубов, покрытых искусственными коронками мы провели обследование пациентов отделения хирургической стоматологии, обратившихся по поводу удаления зубов.

В общей сложности были проанализированы результаты лечения 106 пациентов, обратившихся в Смоленскую областную клиническую стоматологическую поликлинику (СОКСП) с 15 января по 5 марта 2018 года, которым были удалены 148 зубов и корней, покрытых искусственными коронками.

При заполнении истории болезни у всех пациентов проводили сбор анамнеза с целью выяснения жалоб, вида несъемного протеза и времени, прошедшего после его фиксации. При осмотре отмечали состояние твердых тканей зубов, степень их подвижности, форму препарирования культи, следы проведения эндодонтических вмешательств, при наличии рентгенограммы – состояние периапикальных тканей. Все данные заносили в диагностическую карту.

Результаты исследования

В общей сложности у 106 пациентов в возрасте от 43 до 88 лет были удалены 148 зубов, из них 78 были покрыты одиночными коронками, а 70 являлись опорами мостовидных протезов. Сроки функционирования покрытых коронками зубов составили: до 1 года – 2 зуба (1,35%), от 1 года до 5 лет – 16 зубов (10,81%), от 5 до 10 лет – 70 (47,30%), 10 – 15 лет – 36 зубов (24,32%), более 15 лет – 24 зуба (16,22%). По групповой принадлежности получены следующие данные: резцы – 38, клыки – 18, премоляры – 66, моляры – 26 (табл. 1).

По видам протезов данные распределились следующим образом: штампованными коронками были покрыты 42 зуба, литыми – 34, пластмассовыми – 4, комбинированными на литой основе – 68. По форме препарирования культи было выявлено, что 56 зубов отпрепарированы с уступом и 92 – без уступа. При клиническом обследовании и анализе рентгенограмм были выявлены следы эндодонтических вмешательств на 132 зубах, а 16 зубов при удалении были витальными.

При анализе причин удаления зубов (табл. 2) было выявлено, что из-за разрушения твердых тканей, преимущественно в пришеечной области было удалено 42 зуба, из них девитальными были 40 зубов (95,24%), 30 зубов были удалены в результате осложнений кариеса или некачественного эндодонтического лечения, а у 60 зубов причиной удаления явилась функциональная перегрузка пародонта, из них 46 зубов (76,67%) были девитальными, 16 зубов были удалены по причине одновременного разрушения твердых тканей и наличия периапикальных изменений.

Таблица 1. Зависимость сроков функционирования зубов от их групповой принадлежности, витальности и варианта подготовки культей

Функциональная принадлежность и форма культи		резцы		клыки		премоляры		моляры	
		с уступом	без уступа	с уступом	без уступа	с уступом	без уступа	с уступом	без уступа
Витальные	До 1 года, n=0	-	-	-	-	-	-	-	-
	1-5 лет, n=4	2	-	-	-	-	2	-	-
	5-10 лет, n=0	-	-	-	-	-	-	-	-
	10-15 лет, n=0	-	-	-	-	-	-	-	-
	более 15 лет, n=12	2	-	4	-	6	-	-	-
Девитальные	До 1 года, n=2	-	-	-	-	-	2	-	-
	1-5 лет, n=12	-	2	-	2	2	4	2	-
	5-10 лет, n=70	12	12	4	2	14	14	8	4
	10-15 лет, n=36	-	4	-	6	-	16	-	10
	более 15 лет, n=12	-	4	-	-	-	6	-	2

Таблица 2. Причины удаления витальных и девитальных зубов

Вид конструкции и витальность зубов	Одиночные коронки		Мостовидные протезы	
	витальные зубы	девитальные зубы	витальные зубы	девитальные зубы
Причина удаления зуба, n=148				
разрушение твердых тканей, n=42	2	24	-	16
периапикальные изменения, n=30	-	26	-	4
функциональная перегрузка, n=60	2	14	12	32
Комбинация, n=16	-	10	-	6

Обсуждение результатов исследования

Таким образом, резюмируя можно сделать ряд выводов. Более часто, а именно в 89,2% (132 зубов из 148), удаленные зубы ранее подвергались эндодонтическим вмешательствам. Причинами их удаления в 53% случаев явились разрушение коронковой части и деструктивные процессы в периодонте. Эти данные позволяют сделать заключение, что эндодонтические вмешательства негативно влияют на сроки функционирования опорных зубов [1, 2], приводя к их потере в течении 10 лет после протезирования в 51,4% случаев.

У 40,5% зубов причиной удаления явилась функциональная перегрузка. Причем, срок службы девитальных зубов, и в этом случае составляет меньшее число лет, в среднем до 10, в то время как 75% витальных зубов (12 из 16) покрытых коронками функционировали более 15 лет. Разрушение коронковой части витальных зубов, приведшее к их удалению наблюдалось только в 12,5% от числа всех витальных зубов, покрытых коронками, в то время как при девитализации зубов эта цифра составляет 53%.

Сделать вывод о влиянии методики препарирования культи на сроки функционирования опорных зубов пока не представляется возможным в виду малой для этих целей выборки, в связи с чем исследование будет продолжено для получения большего объема данных и их статистической верификации.

Заключение

Таким образом, исследование показало необходимость учета ряда факторов при планировании и проведении ортопедического стоматологического лечения. Наиболее важными из них являются: а) сохранение витальности зубов, покрываемых искусственными коронками, что обеспечивается соблюдением строгих показаний к депульпации, б) рациональное распределение жевательной нагрузки при замещении дефектов зубных рядов мостовидными протезами, в) корректное формирование окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений.

Литература (references)

1. Аболмасов Н.Г., Аболмасов Н.Н., Ковальков В.К., Массарский И.Г., Сердюков М.С. Депульпирование зубов в системе подготовки полости рта к протезированию – необходимость и/или ятрогения? (размышления и клиничко-лабораторное обоснование) // Институт стоматологии. – 2012. – №55. – С. 28-31. [Abolmasov N.G., Abolmasov N.N., Kovalkov V.K., Massarsky I.G., Serdyukov M.S. *Institut stomatologii*. Institute of stomatology. – 2012. – N. 55. – P. 28-31. (in Russian)]
2. Зиновенко О.Г. Результаты лечения зубов под искусственные коронки в отдаленные сроки // Современная стоматология. – 2012. – №11. – С. 58-61. [Zinovenko O.G. *Sovremennaya stomatologiya*. Modern stomatology – 2012. – N11. – P. 58-61. (in Russian)]
3. Майборода Ю. Н., Хорев О. Ю., Урясьева Э. В. Изменение резистентности тканей пародонта при протезировании частичных дефектов зубных рядов несъёмными конструкциями протезов // Вестник Северо-кавказского федерального университета. – 2014. – №3. – С. 87-91. [Mayboroda Y. N., Horev O. Y., Uryasyeva E. V. *Vestnik Severo-kavkazskogo federal'nogo universiteta*. The Bulletin of the North Caucasian federal university. – 2014. – N3. – P. 87-91. (in Russian)]
4. Максюков С.Ю. Структура причинных факторов для повторного протезирования зубов в городских и сельских клиниках ростовской области // Фундаментальные исследования. – 2010. – №11. – С. 84-86. [Maksyukov S. Y. *Fundamental'nye issledovaniya*. Basic researches. – 2010. – N11. – P. 84-86. (in Russian)]
5. Малый А.Ю., Шарагин Н.В., Кабанов В.Ю. Физиологические резервы опорно-удерживающего аппарата зубов in vivo // Пародонтология. – 2007. – №3. – С. 7-11. [Malyj A.Y., Sharagin N.V., Kabanov V.Y. *Parodontologiya*. Parodontologiya. – 2007. – N3. – P. 7-11. (in Russian)]
6. Соловьев А.А., Аболмасов Н.Н. Травматическая окклюзия. Возможные факторы риска и ее патогенез (часть I) // *Institut stomatologii*. Институт стоматологии. – 2013. – №4. – С. 52-55. [Solovyov A.A., Abolmasov N.N. Institute of Stomatology. – 2013. – N4. – P. 52-55. (in Russian)]
7. Чикунов С.О., Трезубов В.В., Булычева Е.А., Алпатьева Ю.В. Щадящий способ протезирования без предварительной подготовки опорных зубов // Институт стоматологии. – 2012. – №2. – С.52-53. [Chikunov S.O., Trezubov V.V., Bulycheva E.A., Alpatyeva Y.V. *Institut stomatologii*. Institute of Stomatology. – 2012. – N2. – P. 52-53. (in Russian)]

Информация об авторах

Аболмасов Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ortos-sgma@mail.ru.

Адаева Ирина Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: adaeva73@mail.ru

Хачатрян Ара Варданович – ординатор второго года кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии E-mail: ara.khachatryan.1993@mail.ru

Чеботаренко Ольга Юрьевна – заведующая организационно-методическим кабинетом ОГАУЗ Смоленской областной клинической стоматологической поликлиники E-mail: che-olga@bk.ru

Лукин Олег Альбертович – заведующий хирургическим отделением ОГАУЗ Смоленской областной клинической стоматологической поликлиники поликлиники. E-mail: adaeva73@mail.ru

ОБЗОРЫ

УДК 616.831-005.1-084

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© Камышникова К.А.¹, Маслова Н.Н.¹, Довгань Е.В.²

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Россия, 214018, Смоленск, пр-т. Гагарина, 27

Резюме

Цель. Анализ современных статистических данных по заболеваемости и смертности от инсульта в РФ и за рубежом; оценка степени и полноты проводимой первичной и вторичной профилактики цереброваскулярных заболеваний и влияние коморбидности пациентов на возникновение полипрагмазии.

Методика. Основой данного исследования стал обзор современной зарубежной и отечественной литературы по данной теме.

Результаты. Приведенное исследование выявило тенденцию к увеличению заболеваемости и смертности от инсульта в РФ. Произведена оценка основных факторов риска возникновения инсульта и направлений первичной и вторичной профилактики. Актуализированы факторы способствующие распространению цереброваскулярных заболеваний.

Заключение. Одной из причин высоких показателей заболеваемости и смертности в РФ от цереброваскулярных заболеваний является нерациональное применение средств первичной и вторичной профилактики и, напротив, высокий уровень полипрагмазии у сосудистых пациентов. Для повышения эффективности проводимой профилактики, необходимо общедоступно объяснять пациентам важность длительного лечения с рациональным применением средств профилактики инсультов, что позволит существенно сократить расходы здравоохранения.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, инсульт, вторичная профилактика, полипрагмазия, коморбидность

MODERN PROBLEMS OF SECONDARY PREVENTION OF CEREBROVASCULAR DISEASES

Kamyshnikova K.A.¹, Maslova N.N.¹, Dovgan Ye.V.²

¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

²Smolensk Regional Clinical Hospital, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. The aim of the study was to analyse modern statistical data on morbidity and mortality from stroke in Russia and abroad; to assess the degree and completeness of primary and secondary prevention of cerebrovascular diseases and the impact of comorbidity on the occurrence of polypragmasy.

Methodology. The basis of this study was a survey of modern foreign and national literature on this topic.

Results. The study showed a trend towards an increase in morbidity and mortality from stroke in the Russian Federation. The main risk factors for the onset of stroke and the directions of primary and secondary prevention were assessed. The factors contributing to the spread of cerebrovascular diseases were updated.

Conclusion. One of the reasons for the high rates of morbidity and mortality from cerebrovascular diseases in the Russian Federation is the irrational use of primary and secondary prevention and, conversely, high levels of polypragmasy in vascular patients. To increase the effectiveness of ongoing prevention, it is necessary to explain to the patients the importance of long-term treatment with the rational use of stroke prevention, which will significantly reduce health care costs.

Keywords: cerebrovascular diseases, stroke, secondary prevention, polyprogram, comorbidity

Введение

В настоящее время инсульт является одной из сложнейших и актуальных медико-социальных проблем, как в РФ, так и за рубежом. Согласно определению, инсульт – это клинический синдром, представленный очаговыми и (или) общемозговыми нарушениями, развивающийся внезапно вследствие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – локального мозгового дефицита (ишемический инсульт) или в результате прорыва крови из сосуда с патологически измененной стенкой в церебральную ткань (геморрагический инсульт) [1, 2]. В зависимости от этиологии и патогенеза в настоящее время выделяют 6 подтипов ишемического инсульта: атеротромботический, кардиоэмболический, гемодинамический, лакунарный, по типу диссекции или гемореологической микроокклюзии [1].

Транзиторная ишемическая атака (ТИА) – описывается, как преходящий эпизод неврологической дисфункции, обусловленный региональной ишемией тканей мозга, но не приводящий к развитию инфаркта ишемизированного участка по данным РКТ (рентгеновской компьютерной томографии) или МРТ (магнитно-резонансной томографии) [2]. В России за период 2001-2006 гг. число перенесших инсульт за 1 год возрастало на 10,9% [3], а в целом с 1990 г. по 2014 г. – на 26% [2]. За период 2009 г. – 2014 г. показатели заболеваемости первичными инсультами составили 346 и 310 на 100 тыс. населения соответственно [4]. В наиболее благополучных по социально-экономическим критериям странах: Швеции, Финляндии, Норвегии, Японии, Канаде, США, Австралии – показатели заболеваемости в 2-4 раза ниже, чем в России. Эксперты ВОЗ объясняют это, главным образом, активным внедрением национальных программ по популяризации здорового образа жизни, а также активной систематической медицинской профилактикой рисков цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [3]. Кроме того, ОНМК является важной экономической проблемой. Его последствия стойко занимают первое место среди причин первичной инвалидности [3]. В 31% случаев пациенты, перенесшие ОНМК, полностью теряют способность к самообслуживанию, и от 20 до 60% – остаются до конца жизни глубокими инвалидами [1, 5].

Несмотря на активную работу медицинского сообщества, направленную на эффективное лечение и профилактику ЦВЗ, инсульт остается одной из ведущих причин смертности в России [5-7]. На 2007 г. смертность от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний составила 55% от всех смертей [8]. Более того, за последние 10 лет ОНМК, как причина смертности, заняла лидирующую позицию [1, 3].

В России смертность от инсульта одна из самых высоких в мире: в 2006 г. она составила 175 человек на 100 тыс. населения [3]. В 2014 г. абсолютное число умерших от инсульта – 297,9 тыс. человек в РФ [5]. В 2016 г. показатель смертности в РФ от инсульта составил 611,5 на 100 тыс. человек, т.е. стал причиной 48,7% всех случаев смерти в стране [1]. Известно так же, что летальность пациентов с инсультом в первые 30 дней заболевания достигает 32-42%, и увеличивается в течение первого года до 48-63% [9]. По Смоленской области изменилось соотношение ишемических и геморрагических форм ОНМК: в 2006 г. это соотношение было 3:1 [10], к 2017 г. соотношение изменилось к 5:1, т.е. ишемические инсульты составили 85% (из них 15-20% приходилось на атеротромботическую форму и 15-20% на кардиоэмболическую), в 15% случаев диагностировали геморрагический инсульт, преимущественно в форме внутримозгового кровоизлияния – 10-12% [1, 11].

Проблема повторных инсультов

К сожалению, к настоящему моменту мы видим тенденцию к увеличению как заболеваемости, так и смертности от ОНМК. С одной стороны, это может быть связано с увеличением распространенности факторов риска, приводящих к развитию цереброваскулярных заболеваний, с другой – с недостаточной, а в большинстве случаев и нерациональной профилактикой инсультов в нашей стране. В связи с этим острой проблемой является такое событие, как повторный инсульт.

Повторные инсульты составляют от 5 до 31% всех инсультов. Несмотря на имеющуюся тенденцию к снижению показателей заболеваемости и смертности от повторного инсульта, данная проблема остается актуальной. С 2009 по 2014 г. показатель заболеваемости несколько снизился с 109 до 76 на 100 тыс. населения. Смертность от повторных инсультов за данный промежуток времени так же снизилась с 32 до 12 на 100 тыс. населения [4].

В настоящее время известно, что у пациентов, выживших после инсульта, вероятность развития повторного ОНМК достигает 30%, что в 9 раз превышает таковую в общей популяции [10]. Суммарный риск повторного ОНМК в первые 2 года после перенесённого инсульта составляет от 4 до 14%, причем в течение первого месяца повторный ишемический инсульт развивается у 2-3% выживших, в первый год – у 10-16%, затем около 5% ежегодно [10].

Есть пациенты, которые не подозревают о возросшем у них риске возникновения ОНМК. Речь идет о перенесших ТИА «на ногах», не обращавшихся за помощью в специализированное учреждение, а следовательно, не получивших полноценную помощь, и не проинформированных об имеющихся у них рисках возникновения сосудистой катастрофы, о необходимости обязательного проведения вторичной профилактики.

В первый год после перенесенных ТИА абсолютный риск инсульта составляет около 12% при популяционных исследованиях, относительный – в 12 раз выше по сравнению с пациентами того же возраста и пола без ТИА в анамнезе [10]. Как правило, чем тяжелее протекала ТИА, тем выше риск возникновения в будущем ОНМК. Риск развития инсульта после перенесенной ТИА можно рассчитать по шкале ABCD (Age, Blood pressure, Clinical feature, Duration of symptoms, Diabetes), где в зависимости от имеющихся факторов риска и клинической тяжести протекания ТИА можно установить процентную вероятность возникновения инсульта в будущем [12].

Повторный инсульт – это всегда трагедия, как для пациента, так и для его родственников. Тяжесть повторных ОНМК обусловлена несколькими причинами: 1) повторные инсульты, локализующиеся в контралатеральном по отношению к первому инсульту полушарии, часто значительно уменьшают функциональные возможности больного; 2) повторные инсульты в ипсилатеральном полушарии, как правило, усугубляют неврологическую симптоматику; 3) при повторных инсультах наблюдается более высокая смертность [13]. Таким образом, в связи с высокой распространенностью, высокой степенью инвалидизации и нарушением трудоспособности можно говорить о постоянно растущей актуальности решения проблемы борьбы с ЦВЗ.

На Хельсингборгской конференции в 2006 г. были разработаны стратегии развития системы медицинской помощи при инсульте на 10 лет, где одними из основных направлений были вопросы о первичной и вторичной профилактике [2]. Известно, что до 90% случаев инсульта потенциально могут быть предотвращены при своевременном и эффективном проведении профилактических мероприятий [6]. Раннее начало комплекса мер по вторичной профилактике инсульта способно значительно снизить не только частоту повторного цереброваскулярного события, но и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистую смертность [5, 14]. Очевидно, что как первичная, так и вторичная профилактика направлены на устранение факторов риска инсульта.

Факторы риска и профилактика

Давно известными и общепринятыми корригируемыми факторами риска ЦВЗ являются: артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, стенозирующий атеросклероз брахио-цефальных артерий, нарушение ритма сердца, пороки сердца, декомпенсированный сахарный диабет (СД) [1, 15]. Из некорригируемых – стоит указать возраст (после 55 лет с каждым десятилетием риск заболеть инсультом удваивается) и мужской пол (до 75 лет мужчины чаще болеют инсультом) [13]. Такие факторы риска как АГ, дислипидемия, гипергликемия, коагулопатии – постепенно формируют морфологические изменения артериальной системы мозга и нарушения гемодинамики, дезорганизуют систему свертывания крови, таким образом создавая условия, предрасполагающие к развитию инсульта. Нарушения сердечного ритма усугубляют негативное воздействие перечисленных выше факторов риска [3].

Наиболее важный модифицируемый фактор риска всех типов инсульта – артериальная гипертензия [2, 11-13]. Распространённость АГ составляет 44% в нашей стране и 30% в мире, демонстрируя неутешительную тенденцию [16,17]. По прогнозам число взрослых больных с АГ в 2025 г. увеличится примерно на 60% до 1,56 млрд. в общей сложности [18].

Наличие АГ у больного повышает риск развития у него не только ЦВЗ, но и сердечно-сосудистых. По данным 7 отчетов «Объединенного комитета», риск развития сердечно-сосудистых заболеваний удваивается при повышении систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на каждые 20 мм. рт.ст. и 10 мм.рт.ст. соответственно, начиная с 115/75 мм. рт.ст. [12]. Примерно у трети больных гипертонической болезнью развивается инсульт [7].

В первую очередь, обследованием и лечением больных АГ занимаются врачи поликлинического звена. К сожалению, стандартный план обследования больного АГ не включает обследование головного мозга как органа-мишени АГ, поэтому в клинической практике врач констатирует его поражение уже на этапе развития осложнений, в частности инсультов [15, 19]. Кроме того, часть пациентов не подозревает о наличии у них повышенного артериального давления, т.к. страдают безболевой или маскированной формой АГ.

Доказано, что активное выявление и адекватное лечение больных АГ позволяет снизить заболеваемость инсультом за 4-5 лет на 45-50% [2]. Практически у 50% больных старше 60 лет атеросклероз сосудов сочетается с АГ, поэтому возрастает роль гипертонических кризов в развитии цереброваскулярной патологии [20]. Гиперхолестеринемия является еще одним распространенным фактором риска ОНМК, диагностируемым чаще всего случайно или при прохождении периодических осмотров, т.к. сама по себе не имеет клинических симптомов, а лишь указывает на повышенный риск [21].

Известно так же, что основной вклад в развитие цереброваскулярного заболевания вносит патология сердца [22]. Она является основной причиной кардиоэмболического и гемодинамического инсультов [13]. Кроме того, наличие таких патологий как протезированные механические клапаны или мерцательная аритмия является показанием к пожизненному приему антикоагулянтных препаратов.

При выявлении у больных имеющих факторов риска, необходимо доходчиво объяснить им о важности приема тех или иных препаратов с целью профилактики сосудистых патологий. Ведь только рациональная, комплексная и полная профилактика способна в достаточной степени уберечь пациентов от развития сосудистой катастрофы.

Мишенями для назначаемых профилактических средств, в первую очередь, являются такие ФР, как АГ, гиперхолестеринемия, нарушения ритма сердца, сахарный диабет. Именно они чаще всего встречаются у больных с высоким риском развития ОНМК. Не стоит также забывать о том, что большая часть инсультов возникает у лиц с низким или умеренным риском [6], у которых профилактикой занимаются в меньшей степени. Комплекс мер по вторичной профилактике включает в себя назначение антигипертензивных препаратов, статинов, антиагрегантов, антикоагулянтов, соблюдению рекомендаций по здоровому образу жизни [5].

Наиболее часто назначаемыми и хорошо изученными препаратами для лечения артериальной гипертензии являются: бета-адреноблокаторы, блокаторы Са-каналов, диуретики, ингибиторы АПФ [13, 23]. При необходимости назначения нескольких препаратов из нескольких групп, рационально использовать один комбинированный препарат [23]. К сожалению, исследования показали, что только 51,5% лиц с АГ принимают антигипертензивные препараты, а достигают целевых уровней артериального давления (АД) 49,5% из проходящих лечение [18].

Имеются определенные трудности в назначении антикоагулянтной терапии. Известно, что вторичная профилактика варфарином снижает риск развития повторного ишемического инсульта с 10-12 до 4% в год, при целевом значении МНО (международное нормализованное отношение) 2-3 [12]. Однако в ряде случаев контролировать и поддерживать на должном уровне значения МНО удастся лишь при стационарном лечении. Переходя на амбулаторное наблюдение и лечение, нередко пациенты пренебрегают необходимостью периодического контроля, что приводит либо к исчезновению профилактического эффекта препарата, либо к развитию серьезных побочных реакций. Решением данной проблемы может стать назначение новых оральных антикоагулянтов (НОАК), применение которых не требует контроля МНО. Правда, для ряда пациентов остается нерешаемой экономическая сторона вопроса.

Исследования показали, что в целом в РФ увеличивается частота применения НОАК у больных с нарушениями ритма сердца как стационарно, так и при амбулаторном лечении [24]. Однако, сохраняется большое число пациентов, принимающих варфарин, со значениями МНО не достигшими целевого диапазона. Тем не менее, отмечено, что многие пациенты, не получая должной помощи в поддержании оптимального уровня гипокоагуляции на фоне варфарина, постепенно переходят на НОАК, смиряясь с высокой стоимостью в пользу удобства применения [24].

Современные проблемы профилактики инсультов: коморбидность и полипрагматизация

Число пенсионеров в РФ составляет 30 млн. – 1/5 часть всех граждан, из них 3,2 млн. человек в возрасте 80 лет и старше [20]. Уровень заболеваемости у пожилых людей (60-74 года) почти в 2 раза выше, а у лиц старческого возраста (75 лет и старше) – в 6 раз выше, чем у лиц молодого возраста [15, 20]. В настоящее время в клинической деятельности врача практически не встречаются пациенты старше 60 лет, у которых имеется только одна патология. Как известно, именно с пациентами пожилого возраста чаще всего приходится иметь дело практикующему врачу, говоря о профилактике ЦВЗ. Сочетание двух и более заболеваний увеличивается с 10% в возрасте до 19 лет до 80% у лиц 80 лет и старше [20]. В одном исследовании было обнаружено, что у 72,4% пациентов, перенесших ишемический инсульт, имелась ишемическая болезнь сердца,

у 23% – инфаркт миокарда, у 35,5% – мерцательная аритмия, 26,5% страдали сахарным диабетом [20].

Термин «коморбидность» (лат. со – вместе, morbus – болезнь) предложил в 1970 г. А. Feinstein, описывая этот термин, как наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно помимо текущего заболевания и всегда отличается от него. В конце XX в. Н.С. Крамер и М. Akker дали принципиально уточнее термину «коморбидность», определив ее, как сочетание у одного пациента нескольких хронических заболеваний. Они же предложили первую классификацию коморбидности.

Согласно современным данным на 2008 г. больше половины больных имеют 5 и более коморбидных заболеваний [25]. Наиболее частые компоненты коморбидности, встречающиеся в практике врача, сами по себе являются факторами риска развития ЦВЗ. В 90% случаев всех возможных сочетаний заболеваний в терапевтической практике присутствует АГ. Наиболее распространенный вариант коморбидности – АГ с атеросклерозом или дислипидемией [15, 25]. Еще одним частым компонентом коморбидности является сахарный диабет, которым по данным экспертов ВОЗ, к 2030 г. будет страдать до 552 млн. человек. Таким образом, страдая несколькими заболеваниями одновременно, пациенты вынуждены принимать сразу несколько препаратов. Зачастую это неоправданно большое количество или нерационально подобранные лекарственные препараты, что, в свою очередь, является предпосылкой к возникновению полипрагмазии.

С точки зрения клинической фармакологии полипрагмазия – это одновременное необоснованное назначение большого количества лекарственных средств (ЛС), и может считаться проявлением ятрогении, так как только обоснованное назначение ЛС может повысить эффективность лечения и снизить частоту нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [26].

Основные группы пациентов, подверженные полипрагмазии: пожилые пациенты (на них приходится до 30% всех потребляемых лекарственных средств), пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, хронической сердечной недостаточностью, инсультом и др.), пациенты с другими (не сердечно-сосудистыми) хроническими заболеваниями, пациенты с СД, пациенты с множественными факторами риска (АГ, дислипидемия и др.) [25]. Именно среди этих групп пациентов чаще всего и проводится первичная и вторичная профилактика инсультов.

В настоящее время полипрагмазия является важной медико-социальной и экономической проблемой. Она ведет к снижению эффективности проводимой фармакотерапии, возникновению НЛР, увеличению расходов в здравоохранении. Очевидно, что рационализируя проводимую профилактику, можно добиться не только снижения расходов в здравоохранении, но и снизить показатель инвалидизации среди трудоспособной части населения, что является экономически выгодным.

Так же одним из основных факторов возникновения полипрагмазии, помимо возраста и коморбидности пациентов, можно назвать относительную доступность здравоохранения, в частности, порядок отпуска лекарственных средств в аптеках.

Как же справиться с полипрагмазией? Одним из решений может явиться отказ от назначения потенциально нерекомендуемых препаратов. Назначение этих ЛС пожилым людям часто снижает качество их жизни и повышает риск неблагоприятных клинических исходов и, кроме того, в разы увеличивает стоимость лечения. Одним из инструментов для оптимизации фармакотерапии у этой категории пациентов являются критерии Бирса (критерии Американской гериатрической ассоциации) [27]. Критерии Бирса – это список потенциально нерекомендуемых лекарственных препаратов, опубликованный в 1991 г. для проживающих в домах для престарелых и в дальнейшем расширенный и пересмотренный в 1997 и 2003 гг., с последним пересмотром в 2012 и 2015 гг. [27, 29].

В обновленные критерии Бирса вошли лекарственные препараты, которые разделены на 3 категории: потенциально нерекомендуемые лекарственные препараты, применения которых следует избегать у пожилых людей; потенциально нерекомендуемые лекарственные препараты, применения которых следует избегать у пожилых людей с определенными заболеваниями и синдромами, так как данные лекарства могут спровоцировать их обострение; лекарственные препараты, которые следует применять с осторожностью у пожилых людей. При этом авторы использовали разработанную ими градацию качества доказательств и силы рекомендаций [27]. К сожалению, широкого опыта использования критериев Бирса в РФ нет.

Таким образом, при назначении того или иного препарата коморбидному пациенту, необходимо учитывать уже назначенные другими специалистами препараты, согласовывать назначения со всеми специалистами, консультирующими данного пациента, выбирать препараты, учитывая

критерии Бирса. Для стойкого положительного эффекта проводимая профилактика должна быть этапной, рационально подобранной и, в то же время, комплексной.

Помимо адекватно назначенной терапии, существует еще один не менее важный аспект в рамках эффективности проводимой фармакотерапии. Речь идет о непосредственной приверженности пациента к лечению и направленности результата. Известно, что положительный эффект от проводимой профилактики напрямую связан с уровнем комплаентности пациента. По имеющимся данным только половина пациентов принимают препараты строго согласно рекомендациям врача [5]. Одними из причин некомплаентности пациентов являются: неудобный режим дозирования или необходимость приема лекарств несколько раз в день (т.е. сложная схема приема), необходимость приема большого количества разных препаратов, высокая стоимость препаратов, наличие побочных эффектов, неуверенность в целесообразности применения данных ЛС, отсутствие приверженности к длительному (а по большей части к пожизненному) приему лекарств, непонимание необходимости постоянного приема препаратов при хорошем самочувствии. Все эти аспекты должны быть подробно объяснены пациенту. Также снижение комплаентности может быть связано с одним из ведущих осложнений, развивающихся у пациентов с инсультом – формированием постинсультной депрессии, выявляемой примерно у половины пациентов [5].

Одной из причин, почему пациенты перестают принимать назначенные им в рамках профилактики инсульта препараты, является развитие у них НЛР. Причем была выявлена связь – чем больше лекарств принимал пациент, тем чаще у него развивались побочные реакции [25]. Следовательно, на лицо явная связь между явлениями коморбидности, полипрагмазией и уровнем комплаентности: чем больше препаратов принимает пациент, тем больше у него риск развития НЛР и, следовательно, выше риск того, что пациент самовольно прекратит прием всех, или большей части препаратов. Наиболее часто нежелательные взаимодействия развиваются при применении следующих групп препаратов, используемых в неврологии: пероральные антикоагулянты, сердечные гликозиды, пероральные гипогликемические ЛС, противосудорожные препараты и ноотропы [28], многие из них так же включены в критерии Бирса [27].

Многие больные, перенесшие ишемический инсульт или ТИА не проводят профилактику повторного инсульта и других сердечно сосудистых болезней, потому что недостаточно информированы об эффективных средствах лечения. Они считают, что длительный прием лекарственных средств крайне опасен для здоровья и не дает существенного эффекта [14]. Стоит учитывать, что большинство пациентов, которым назначается сосудистая профилактика, уже имеют хронические заболевания головного мозга: хроническая ишемия головного мозга, деменция и др. Учитывая имеющийся у них когнитивный дефицит, необходимо более детально разъяснять им и их родственникам целесообразность проводимого лечения.

Возможно, в ряде случаев, неэффективность профилактической терапии у ряда пациентов связана с назначением профилактических средств без учета патогенетического варианта инсульта, что является определяющим в выборе метода вторичной профилактики. Очевидно, например, назначение статинов будет малоэффективно для предотвращения кардиоэмболического инсульта на фоне мерцательной аритмии.

Заключение

Таким образом, несмотря на активную работу медико-социальных служб, проблема цереброваскулярных заболеваний остается актуальной как в нашей стране, так и за рубежом. Одна из причин высоких показателей заболеваемости и смертности является нерациональное применение средств первичной и вторичной профилактики и, напротив, высокий уровень полипрагмазии у сосудистых пациентов.

Помимо прочего, для повышения эффективности проводимой профилактики, необходимо общедоступно объяснять пациентам необходимость длительного лечения. В то же время, рациональное применение средств профилактики инсультов позволит существенно сократить расходы здравоохранения.

Литература (references)

1. Маслова Н.Н., Агафонов К.И., Агафонова М.А., Раков А.М. Инсульт– мультидисциплинарная проблема // Врач. – 2017. – №9. – С. 22-25. [Maslova N.N., Agafonov K.I., Agafonova M.A., Rakov A.M. *Vrach. Doctor.* – 2017. – №9. – P. 22-25. (in Russian)]
2. Хасанова Д.Р., Данилова В.И. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики:

- методические рекомендации. – М: ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 248 с. [Hasanova D.R., Danilova V.I. *Insul't. Sovremennye podhody diagnostiki, lecheniya i profilaktiki: metodicheskie rekomendacii*. Stroke. Modern approaches to diagnosis, treatment and prevention: guidelines. – Moscow: GEHOTAR–Media, 2014. – 248 p. (in Russian)]
3. Виленский Б.С. Инсульт – современное состояние проблемы // Неврологический журнал. – 2008. – N2. – С. 4–10. [Vilenskij B.S. *Nevrologicheskij zhurnal*. Neurological Journal. – 2008. – N2. – P. 4-10. (in Russian)]
 4. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Чугунова С.А.. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально–популяционного регистра 2009–2014 гг.) // Consilium Medicum. – 2016. – Т.18, N9. – С. 8-11. [Stahovskaya L.V., Klochihina O.A., Bogatyreva M.D., Chugunova S.A. *Consilium Medicum*. – 2016. – T.18, N9. – P. 8-11. (in Russian)]
 5. Журавская Н.Ю., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л. от имени рабочей группы исследования «ЛИС–2». Изучение приверженности врачевым рекомендациям пациентов, перенесших мозговой инсульт. Роль тревоги и депрессии (результаты регистра ЛИС–2) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т.14, – N2. – С. 46–51. [Zhuravskaya N.YU., Kutishenko N.P., Marceevich S.YU., Lukina YU.V., Ginzburg M.L. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2015. – T.14, N2. – P. 46-51. (in Russian)]
 6. Фейгин В.Л., Варакин Ю.Я., Кравченко М.А. Новый подход к профилактике инсульта в России // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т.9, – N4. – С. 19–23. [Fejgin V.L., Varakin YU.YA., Kravchenko M.A. *Annaly klinicheskoy i ehksperimental'noj nevrologii*. Annals of clinical and experimental neurology. – 2015. – T.9, – N4. – P. 19-23. (in Russian)]
 7. Ардашев В.Н., Фурсов А.Н., Конев А.В., Куличик Т.Д., Чубарова О.Г., Кривоzubов Е.Ф. Прогнозирование развития инфаркта мозга у больных гипертонической болезнью // Клиническая медицина. – 2004. – N4 – С. 40–43. [Ardashev V.N., Fursov A.N., Konev A.V., Kulichik T.D., Chubarova O.G., Krivozubov E.F. *Klinicheskaya medicina*. Clinical Medicine. – 2004. – N4. – P. 40-43. (in Russian)]
 8. Заболеваемость населения России в 2007 году. Статистические материалы. – М., 2008. [*Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2007 godu. Statisticheskie materialy*. Morbidity of the population of Russia in 2007. Statistical materials. – Moscow, 2008. (in Russian)]
 9. Суслина З.А. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – N1. – С. 6-10. [Suslina Z.A. *Annaly klinicheskoy i ehksperimental'noj nevrologii*. Annals of clinical and experimental neurology. – 2007. – N1. – P. 6-10. (in Russian)]
 10. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. и др. Антиагреганты в профилактике ишемического инсульта: пути повышения эффективности // Справочник поликлинического врача. – 2006. – N2. – С. 98-101. [Skvorcova V.I., Stahovskaya L.V., Pryanikova N.A. i dr. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. Directory of the polyclinic. – 2006. – N2. – P. 98-101. (in Russian)]
 11. Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврология: справочник практического врача. – 10–е издание // М.: МЕДпресс–информ, 2016. – 1024 с. [Levin O.S., Shtul'man D.R. *Nevrologiya: spravochnik prakticheskogo vracha*. – 10-e izdanie. Neurology: reference book of a practical doctor. – 10th edition. – Moscow: MEDpress-inform, 2016. – 1024 p. (in Russian)]
 12. Ken Uchino, Jennifer K. Pary, James C.Grotta. Acute Stroke Care. A Manual from the University of Texas–Houston Stroke Team. Перевод с английского К.В. Шеховцовой; под редакцией В.И. Скворцовой. 2-е издание // М.: ГЭОТАР–Медиа, 2012. – 272 с. [Ken Uchino, Jennifer K. Pary, James C.Grotta. *Acute Stroke Care. A Manual from the University of Texas–Houston Stroke Team*. Translated from English by K.V. Shekhovtsova; edited by V.I. Skvortsova. 2nd edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. – 272 p. (in Russian)]
 13. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта. // М.: МИКЛОШ, 2003. – 176 с. [Kadykov A.S. *Reabilitaciya posle insul'ta*. Rehabilitation after a stroke. Moscow: MIKLOSH, 2003. – 176 p. (in Russian)]
 14. Вербицкая С.В., Парфенов В. А. Реалии профилактики повторного инсульта в амбулаторных условиях. // Клиническая геронтология. – 2011. – Т.7, N8. – С. 10-14. [Verbickaya S.V., Parfenov V. A. *Klinicheskaya gerontologiya*. Clinical gerontology. – 2011. – T.7, N8. – P. 10-14. (in Russian)]
 15. Новикова Л.Б., Акопян А.П., Мустафин Х.М., Хабибрахманова Н.С., Каюмова И.И. Факторы риска цереброваскулярных заболеваний в нейрогеронтологии // Фарматека. – 2017. – N9. – С. 61–64. [Novikova L.B., Akopyan A.P., Mustafin H.M., Habibrahmanova N.S., Kayumova I.I. *Farmateka*. Pharmatec. – 2017. – N9. – P. 61-64. (in Russian)]
 16. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. Распространенность факторов риска развития сердечно–сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией // Кардиология. – 2014. – Т.54, N10. – С. 4-12. [Chazova I.E., Zhernakova YU.V., Oshchepkova E.V. *Kardiologiya*. Cardiology. – 2014. – T.54, N10. – P. 4-12. (in Russian)]
 17. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно–сосудистых заболеваний: пути развития. // Кардиоваскулярная

- терапия и профилактика. – 2011. – N3. – С. 5–7. [Oganov R.G. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. Cardiovascular therapy and prevention.* – 2011. – N3. – P. 5-7. (in Russian)]
18. Остроумова О.Д., Викентьев В.В., Абросимов А.Г., Смолярчук Е.А., Бондарец О.В. Фиксированная комбинация блокатора рецепторов к ангиотензину II азилсартана и диуретика хлорталидона: новые возможности в лечении артериальной гипертензии // Кардиологический вестник. – 2017. – N2. – С. 60-68. [Ostroumova O.D., Vikent'ev V.V., Abrosimov A.G., Smolyarchuk E.A., Bondarec O.V. *Kardiologicheskij vestnik. Cardiological bulletin.* – 2017. – N2. – P. 60-68. (in Russian)]
 19. Остроумова О.Д., Фролова Л.И., Колесникова Т.А. Поражение головного мозга как органа –мишени артериальной гипертензии: как выявить и можно ли избежать? // Справочник поликлинического врача. – 2011. – N3. – С. 21-25. [Ostroumova O.D., Frolova L.I., Kolesnikova T.A. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha. Directory of the polyclinic.* – 2011. – N3. – P. 21-25. (in Russian)]
 20. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике // Consilium Medicum. – 2017. – Т.19, N2. – С. 71-79. [Putilina M.V. *Consilium Medicum. Medical Consultation.* – 2017. – Т.19, N2. – P. 71-79. (in Russian)]
 21. Якушин С.С., Филиппов Е.В., Петров В.С. Современные подходы к лечению дислипидемий. // Медицинский совет. – 2017. – N12. – С. 105-111. [Yakushin S.S., Filippov E.V., Petrov V.S. *Medicinskij sovet. Medical advice.* – 2017. – N12. – P. 105-111. (in Russian)]
 22. Котов С.В., Стаховская Л.В. Инсульт. Руководство для врачей. – М.: МИА, 2014. – 397 с. [Kotov S.V., Stahovskaya L.V. *Insul't. Rukovodstvo dlya vrachej. Stroke. A guide for doctors.* – Moscow: MIA, 2014. – 397 p. (in Russian)]
 23. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия // Врач. – 2017. – N7. – С. 25-29. [SHishkova V.N. *Vrach. Doctor.* – 2017. – N7. – P. 25-29. (in Russian)]
 24. Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Алексеева Е.М. и др. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий: желаемое и действительное // Неврология. – 2017. – Т.9, N153. – С. 30-35. [Melekhov A.V., Gendlin G.E., Alekseeva E.M. i dr. *Nevrologiya. Neurology.* – 2017. – Т.9, N153. – P. 30-35. (in Russian)]
 25. Шишкова В.Н. Проблемы коморбидного пациента и полипрагмазии в неврологии // Фарматека. – 2017. – N9. – С. 34–43. [SHishkova V.N. *Farmateka. Pharmatec.* – 2017. – N9. – P. 34-43. (in Russian)]
 26. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // Терапевтический архив. – 2016. – N12. – С. 94-101. [Sychev D.A., Otdelenov V.A., Krasnova N.M., Il'ina E.S. *Terapevticheskij arhiv. Therapeutic archive.* – 2016. – N12. – P. 94-101. (in Russian)]
 27. Сычев Д.А., Данилина К.С., Отделенов В.А. Клинико–фармакологические подходы к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара. // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т.22, N2. – С. 87-92. [Sychev D.A., Danilina K.S., Otdelenov V.A. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Clinical Pharmacology and Therapy.* – 2013. – Т.22, N2. – P. 87-92. (in Russian)]
 28. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия. 3-е издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 832 с. [Kukes V.G. *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya. 3-e izdanie. Clinical pharmacology and pharmacotherapy. 3-d edition.* – Moscow: GEOTAR-Media, 2012. – 832 p. (in Russian)]
 29. Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults // American Geriatrics Society. 2015.

Информация об авторах

Маслова Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: maslovasm@yahoo.com

Камышникова Ксения Александровна – ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет». E-mail: kamyshnikova_nevr@mail.ru

Довгань Евгений Валерьевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением клинической фармакологии ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: dovganrus@mail.ru

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 618.2-07+396.6

ПОВИВАЛЬНЫЕ БАБКИ В ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ РОССИИ (XVIII – сер. XIX в.)

© Пушкарева Н.Л.¹, Мицюк Н.А.²

¹Институт этнологии и антропологии РАН, Россия, 119991, Москва, Ленинский пр-т, 32А

²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 219014, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Состоит в изучении процесса институционализации акушерской профессии среди женщин, а также социальных и гендерных ролей акушерок (русский термин – повитух) в социокультурной жизни России XVIII - середины XIX в.

Методика. В работе над заявленной темой, с одной стороны, были актуальны подходы и методы гендерной истории, направленные на проблематизацию женского опыта, женской повседневности в истории России, а с другой, – методы микроистории, нацеленные на изучение малоисследованных областей исторического прошлого. Использовался анализ законодательства, медицинской литературы, архивных документов.

Результаты. Переход от народного к научному акушерству затруднялся устойчивостью традиционных представлений на деторождение. В связи с редкостью акушерской специализации среди врачей-мужчин, сохранением женского пространства родов, ставка была сделана на развитие повивального образования. Указанные особенности стали причиной государственной поддержки женского профессионального образования, и именно на его основе уже в XIX в. начала формироваться и первая женская профессиональная идентичность. Повивальные бабки становились стратегической силой по распространению научного (организованного) родовспоможения. До середины XIX в. были приняты основные нормативные документы, регламентирующие их деятельность. Формировалась профессиональная иерархия, впервые женщины получили возможность поступить на официальную службу. Их деятельность не ограничивалась родовспоможением, они выполняли широкий спектр медико-социальной деятельности.

Заключение. К середине XIX в. происходило законодательное оформление акушерской профессии в России. Противостояние между врачами-акушерами и повитухами, вытеснение последних, стало появляться ближе к середине XIX в., что было связано с развитием клинического родовспоможения.

Ключевые слова: история медицины, история акушерства, история деторождения, повивальные бабки, повитухи

MIDWIVES IN THE HISTORY OF MEDICINE OF RUSSIA (XVIII – mid. XIX Century)

Pushkareva N.L.¹, Mitsyuk N.A.²

¹Institute of Ethnology and anthropology, Russian Academy of Sciences, 32A, Leninsky prospect, 119991, Moscow, Russia

²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To study the process of institutionalization of the obstetric profession among women, and also social and gender roles of midwives (Russian term «povituch») in the socio-cultural life of Russia XVIII-mid XIX century.

Methods. Relevant approaches and methods of gender history and microhistory were used by the authors. The analysis of legislation, medical literature, and archival documents was also used.

Results. The transition from traditional to scientific obstetrics was hampered by the persistence of traditional perceptions of childbirth. Due to the rarity of obstetric specialization among male doctors to preserve female space of childbirth, the authorities relied on the development of midwifery education.

The specified features became the reason of the state support of female professional education. On its basis in the 19th century the first female professional identity was formed. Midwives became a strategic force for the spread of scientific (organized) childbirth. In the middle of the 19th century the main normative documents regulating their activity were accepted. The professional hierarchy was formed and, for the first time, women were able to enter the official service. Their activities were not limited to birthing; they performed a wide range of medical and social activities.

Conclusion. In the middle of XIX the obstetric profession in Russia was legislatively issued. Confrontation between obstetricians and midwives, displacement of the latter, began to appear in the middle of the XIX century, which was associated with the development of clinical obstetric care.

Keywords: history of medicine, history of obstetrics, history of childbirth, midwives, «повитухи»

Введение

Родовспоможение явилось одной из первых сфер приложения женского труда и формирования профессиональной женской идентичности. Переход от традиционной к научной медицине кардинально не изменил ситуации. Вплоть до настоящего времени женщины доминируют среди врачей-акушеров, акушерок, врачей неонатологов. Акушерки выступают важными действующими лицами в социальной и женской истории. В то же время исследований о социальных ролях акушерок в России крайне редки по причине того, что авторы концентрируются прежде всего на истории научного знания, где главными действующими лицами выступают прежде всего профессора, врачи в сфере акушерства [3; 4].

Цель представленной работы состоит в изучении социальных и гендерных ролей образованных повитух в социокультурной жизни России XVIII – середины XIX в. Фокус исследования сосредоточен на исследовании процессов формирования профессиональной женской идентичности в сфере родовспоможения, которая фактически явилась первой сферой для приложения женского труда. Следует сделать терминологическое уточнение. Термин повитухи (повивальные бабки) употреблялся как в отношении получивших специальное образование, так и необразованных сельских повитух. Объектом исследования выступают именно образованные повитухи, которых нередко именовали «ученые повивальные бабки», а с 1870-х гг., с распространением клинического родовспоможения их стали называть акушерками. Выявить этапы формирования акушерской специализации среди женщин, определить социально-статусный облик повитух, проанализировать спектр их деятельности, определить особенности их взаимодействия с врачами-акушерами, сельскими повитухами составляют задачи исследования.

Различные аспекты, связанные с развитием практик родовспоможения (от многочисленных обобщающих трудов по истории акушерства, до исследований контроля над рождаемостью, участия мужа в родовом процессе, эмоциональных переживаний рожениц) [9] представлены в европейской и североамериканской историографии. Отдельное направление – изучение истории акушерок. Зарубежные историки демонстрировали непростые отношения, которые складывались с XVIII в. вплоть до настоящего времени, между акушерками и мужчинами-врачами в процессе переноса родов из домашнего пространства в стационары, медикализации деторождения [10-15]. По мнению зарубежных исследователей, акушерки под активным напором мужчин-врачей превращались в «служанок» акушерской практики. Авторы также ставят в вину врачам-мужчинам потерю женщинами собственного автономного опыта родов. В связи с этим в задачи представленного исследования входит также определение присутствия/отсутствия подобных тенденций в истории акушерок России.

Цель – изучить процесс институционализации акушерской профессии среди женщин, а также социальных и гендерных ролей акушерок (русский термин – повитух) в социокультурной жизни России XVIII – середины XIX в.

Методика

В работе над заявленной темой, с одной стороны, были актуальны подходы и методы гендерной истории, направленные на проблематизацию женского опыта, женской повседневности в истории России, а с другой, – методы микроистории, нацеленные на изучение малоисследованных областей исторического прошлого. Среди источников исследования – архивные материалы, законодательство Российской империи, медицинская литература, опубликованная до 1860 г. Работа велась с фондами Центрального исторического архива Санкт-Петербурга (ЦГИА СПб),

Центрального государственного архива г. Москва (ОХД до 1917 г. ЦГАМ), Государственного архива Смоленской области (ГАСО), Государственного архива Ярославской области, среди которых дела из фондов врачебной управы и губернского правления (формулярные списки, письма, прошения, отчеты о деятельности), родильных отделений (карты беременных), личных фондов, дела физиката, жандармского управления, благотворительных организаций, а также отчеты врачебных учреждений.

Результаты исследования

Законодательное оформление профессионального труда повивальных бабок

В связи с неразвитостью акушерской и в целом медицинской науки вплоть до XVIII в. родовспоможение было целиком и полностью в руках необразованных повитух, чья деятельность основывалась на опыте предков, традициях, религиозных воззрениях. Первый закон, регламентировавший занятия повивальных бабок, появился в начале XVIII в. (ПСЗРИ. Собр. 1649-1825. Т.4. 28 января 1704. №1964). Он был призван решать прежде всего демографическую проблему, связанную с высокой младенческой смертностью, которая нередко зависела от повитух (абортирование, инфантицид). Под страхом смертной казни в случаях рождения младенцев «особым», «несущественным способом» повитухам вменялось не убивать, «не таить» их, а сообщать сведения священнику, который должен был связываться с монастырским приказом. Процесс становления института профессионального повитушества происходил со второй половины XVIII в. Он был связан с зарождением научного акушерства в России, а также с формированием института акушерской клиники. На протяжении второй половины XVIII – первой половины XIX в. были приняты основные законодательные акты, регламентировавшие профессиональную подготовку и труд повивальных бабок.

Система профессионального повитушества первоначально стала внедряться в Москве и С-Петербурге. В 1754 г. лейб-медиком, старшим врачом Медицинской канцелярии П.З. Кондоиди было инициировано принятие закона об открытии повивальных школ и «о снабжении столиц и городов испытанными в сем искусстве повивальными бабками» (ПСЗРИ. Собр. 1649-1825. Т. XIV. 29 апреля 1754. №10214. С. 55-57). Прежде, чем открыть школы, был инициирован процесс собирания сведения о всех практикующих повитухах в Москве и С-Петербурге. Эта мера, с одной стороны, была направлена на ввод государственного контроля над деятельностью повитух, а с другой, на оформление профессионального статуса практикующих женщин. Столичные повитухи были «освидетельствованы», с них взяли присягу на деятельность, вследствие чего они стали именоваться «присяжные повивальные бабки» и были разделены на «старших» и «младших» (ПСЗРИ. Собр. 1649-1825. Т. XIV. 29 апреля 1754. №10214. С. 56). Таким образом, до официального открытия повивальных школ власти подтвердили специализацию повитух без прохождения теоретического обучения, исключительно по факту их владения практическими навыками. Эти первые «освидетельствованные» повитухи должны были стать стратегической силой для развития акушерского образования в России, так как именно их впоследствии определяли в повивальные школы для практической помощи преподававшим теоретический курс врачам. Учитывая тот факт, что среди российских врачей акушерская специализация была крайне редкой, законодатель сделал ставку на развитие женского (повивального) образования, что не нарушало традиционного пособия женщин в родах и само женское пространство родов. Помимо повивальных бабок появлялись мужские специальности – «профессора бабичьего дела», «лекари акушеры» (ПСЗРИ. Собр. 1649-1825. Т. XIV. 29 апреля 1754. №10214. С. 55-57). Однако они практически не участвовали в процессе родовспоможения в XVIII – начале XIX в. Их роль, скорее, была административная (координация работы женщин-повитух) и учебная (исключительное право преподавать акушерскую науку).

Государственная казна не была рассчитана на затраты в отношении родовспоможения, в связи с чем в столице вводился особый государственный сбор – «сбор с рожениц на содержание бабичьего дела в казну», который зависел от социального статуса мужа роженицы (ПСЗРИ. Собр. 1649-1825. Т. XIV. 30 марта 1755. №10383. С. 339).

Следующим важным шагом в институционализации акушерской специальности явилось открытие специальных учебных заведений. Повивальные школы должны были способствовать развитию акушерской науки и практики в России. Первые повивальные школы в Москве и С-Петербурге были открыты в 1757 г. Их работа не была строго регламентирована. Главная цель школ – собрать сведения обо всех повитухах столицы, а также получить представления об основных манипуляциях, оказываемых повитухами при родах. Первые иностранные преподаватели – профессора «бабичьего дела» имели фундаментальную теоретическую подготовку, но слабые практические навыки. В России на тот момент мужчинам-врачам было фактически запрещено прикасаться к беременной женщине. В связи с этим первоначальное образование имело

двусторонний характер. Профессора «бабичьего дела» (в Москве Иоганн Фридрих Эразмус, в С.-Петербурге – Андрей Линдеман) проводили занятия у себя на дому по немецким учебникам. Ученицы, среди которых преимущественно опытные повитухи, изучали немецкие книги и делились собственным опытом родовспоможения с профессорами.

Ставку на распространение профессионального акушерства через развитие женского повивального образования делал первый российский профессор повивального искусства Н.М. Максимович-Амбодик (1744-1812). Получив образование на медицинском факультете Страсбургского университета, в 1784 г. он поступил на службу в Петербургскую повивальную школу. Не имея возможности демонстрировать практические навыки на пациентках, он впервые стал применять в преподавании фантом. Он открыто критиковал традиционное родовспоможение и деятельность необразованных повитух, активно внедряя научные подходы в акушерстве.

Плацидармом для развития практического акушерства должны были стать родильные госпитали, впервые открывшиеся при воспитательных домах (в 1764 г. при Московском, в 1771 г. при С.-Петербургском). Родильные госпитали с самого начала основания преследовали две цели. Помимо помощи в родах бедным незамужним матерям, не имевшим возможности платить частным акушеркам, госпитали явились пространством для получения практических навыков и сбора клинических случаев. Ученицы повивальных школ стали определяться для усовершенствования практических навыков в госпитали. Несмотря на предложение бесплатного оказания помощи при родах, горожанки не спешили воспользоваться услугами родильного госпиталя. Во многом это объяснялось табуированием родильного пространства. О допущении к родам посторонних мужчин речи быть не могло.

Положение учениц повивальных школ было во многом парадоксальным. Теоретическим знаниям ученых повитух обучали мужчины-акушеры, не имевшие должного практического опыта в сфере родовспоможения. Именно поэтому авторы первых учебников по акушерству обращались к обычным, необразованным повитухам, чтобы те посвящали их в свои манипуляции [5; 6]. Обучавшихся в Московском университете и Медико-хирургической академии акушерству студентов в конце XVIII в. специально посылали в родильные отделения Воспитательных домов для того, чтобы повитухи демонстрировали им навыки принятия родов [2: 15]. Именно поэтому ученым повитухам на всем протяжении первой половины XIX в. разрешалось иметь при себе учениц, которые затем сдавали экзамен у мужчин (ПСЗРИ. Собр. 1649-1825. Т. XXXII. 13 ноября 1816. №26515. С. 1086). У врачей учениц не было. В связи с этим, врачи были заинтересованы в открытии родильных отделений, в рамках которых они сами могли собирать практический материал, участвовать в принятии родов, так как шансов быть призванным «на дом» мужчины-врачи практически не имели.

Значимым этапом в институционализации профессиональной деятельности повитух явилось принятие 20 сентября 1789 г. (ПСЗРИ. Собр. 1649–1825. Т. XXIII. 20 сентября 1789. № 16804. С. 76) Устава повивальным бабкам, первого в истории России устава, регламентировавшего женский профессиональный труд. Происходило юридическое оформление и легализация женского труда. Основные требования, предъявляемые к профессиональным повитухам состояли в необходимости пройти «испытание», то есть доказать в медицинской коллегии свои теоретические знания, практические навыки, получить об этом свидетельство, присягнуть перед государством, быть благонравной, скромной и трезвой. Фактически повитуха должна была принимать три основные функции: непосредственно оказывать помощь при родах, образовательную (обязаны были держать при себе учениц), административно-контролирующую (ежемесячно предоставляли рапорты о своей работе), осуществлять социальный контроль посредством доноительства на известные случаи плодоизгания и инфантицида (ПСЗРИ. Собр. 1649–1825. Т. XXIII. 20 сентября 1789. № 16804. С. 76-78).

Впервые в уставе происходило разграничение в деятельности повитух и врачей. Повитухам запрещалось осуществлять любые хирургические вмешательства, а также сложные оперативные действия. Кроме этого повитухам «наистрожайше» запрещалось «вступать в лечение от других болезней» (ПСЗРИ. Собр. 1649-1825. Т. XXIII. 9 апреля 1789. №16804. С. 77). Повитуха обязывалась приглашать акушера, профессора повивального искусства при трудных родах. В то же время законодатель оставлял право призвать на роды другую повитуху, в связи с редкостью акушерской специализации среди мужчин. Впервые в уставе оговаривалась возможность проведения операции «кесарского сечения». Учитывая тот факт, что в то время эта исключительная операция проводилась в случае смерти роженицы, то повитуха обязывалась «немедленно об оном дать знать акушеру, доктору или лекарю, дабы через искусственное вскрытие утробы, вынув младенца, сохранить его жизнь будет возможно» (ПСЗРИ. Собр. 1649–1825. Т. XXIII. 20 сентября 1789. № 16804. С. 77).

Помимо родовспоможения повитухам стали вменять еще одну важную обязанность, которая являлась следствием развития государственного контроля над репродуктивным поведением населения. – проводить освидетельствования женщин для установления факта избавления от беременности, плодоизгнаний, а также «лишения девства» (ПСЗРИ. Собр. 1649-1825. Т. XXII. 9 апреля 1785. №16178. С. 332-334). Причиной к принятию этого закона явился случай «девки Елло». Ее подозревали в детоубийстве, за что предполагалась смертная казнь, однако доказать факт бывшей беременности юридически было невозможно. В связи с этим вводился принцип медицинского освидетельствования, которых по факту должна была проводить повитуха (ПСЗРИ. Собр. 1649-1825. Т. XVI. 1 сентября 1763. №11908. С. 343-363). Повитухам запрещалось совершать плодоизгнания, они обязана была докладывать о всех известных случаях преждевременного разрешения от беременности. В то же время обнаружить подобные жалобы повитух в архивных фондах не удалось.

Залогом успешной подготовки повивальных бабок являлось совмещение образовательного и клинического пространства. В 1797 году при поддержке императрицы Марии Федоровны в С.-Петербурге был открыт родильный госпиталь для бедных замужних матерей. При нем же была открыта на 22 воспитанницы, повивальная школа, впоследствии получившая наименование Повивального института (ПСЗРИ. Собр. 1649-1825. Т. XXVIII. 14 марта 1805. №21659. С. 893). Впервые государство институционализировало женский труд, давая возможность женщинам не только получить профессиональное образование, но и вводя определенные социальные гарантии их труда. Окончившие курс повивальные бабки определялись для службы в различные города России, будучи обязанными прослужить не менее 6 лет [2: 12]. Определенные на службу воспитанницы получали «экипировочными деньгами» (200-300 р.) [8: 10], что давало возможность приобрести необходимые для родовспоможения инструменты. Повивальные институты давали одно из самых основательных акушерских образований, прежде всего по причине открытия при них родильных отделений. Смысл открытия родильных клиник при повивальных школах преследовал цель не только оказания помощи бедным родильницам, но прежде всего был направлен на укрепление теоретического и практического образования повивальных бабок, а также на «усовершенствование и распространение повивальной науки» (ПСЗРИ. Собр. 1825-1881. Т. XIV. 27 мая 1839. №12380. С. 491).

Следующим шагом на пути к распространению профессионального акушерства с помощью образованных повитух стало его проникновение в провинциальные города. По законам 1773 г. и 1797 г. в губерниях России вводились медицинские управы, в которых в состав медицинских чинов была включена должность акушера для оказания «*помощи роженицам, нужду в том имеющим, без малейшего потеряния времени ... по первому уведомлению*» (ПСЗРИ. Собр. 1649-1825. Т. XXIII. 19 января 1797. №17743. С. 295). Практическому воплощению данного пункта мешали всё те же факторы, что и в столичных городах. Акушерская специализация среди врачей в провинции была крайне редка. Пациентки избегали обращения к врачам-мужчинам, предпочитая им необразованных женщин-повитух. Осознавая эти сложности, законодатели сделали ставку на продвижение профессионального акушерства в провинции за счет развития повивального образования. Согласно положению 1797 г., ученые повивальные бабки должны были состоять на службе во врачебной управе не только в губернских, но и в уездных городах (ПСЗРИ. Собр. 1649-1825. Т. XXIII. 30 января 1797. №17773. С. 312).

Повивальные бабки рассматривались в качестве особой стратегической силы в продвижении имперской политики в новые присоединенные регионы, пограничные территории, при возникновении чрезвычайных ситуаций. Анализ законодательства с начала до середины XIX в. подтверждает данный тезис. Отдельными актами повитух, даже не сдавших экзамены, но прошедших курс специального обучения, отправляли в такие регионы, как Бессарабия, Северный Кавказ, Севастополь и др.

С начала XIX в. к повивальным бабкам стали предъявлять всё больше требований. Их деятельность стала строже контролироваться официальными инстанциями. В то же время сохранялась доля свободы. Для получения соответствующего звания повитухи могли сдать экзамен не только в Повивальном институте, но и в Медико-Хирургической академии или при врачебных управах. Для сдачи экзамена повитухи должны были знать теорию («о строении женских детородных частей», «о начале, продолжении и окончании беременности», «о различии и признаках родов естественных», «о перевязывании пуповины», «обмывании и пеленании младенца», «о содержании родильницы», «о образе употреблении промывательных, делании припарок»), что подтверждали во время экзамена. Знание практики («искусства») подтверждалось «на опыте самих родов» (ПСЗРИ. Собр. 1649-1825. Т. XXXI. 15 июля 1810. №24298. С. 255).

Для развития организованного родовспоможения в первой половине XIX в. была сделана попытка открытия должностей повитух при министерстве внутренних дел и министерстве государственных

имущества. В состав С-Петербургской полиции включались должности акушеров и повивальных бабок (ПСЗРИ. Собр. 1825-1881. Т. XIII. 1 апреля 1838. №11109. С. 224). Это было связано с необходимостью освидетельствования женщин, подозреваемых в совершении преступлений.

Государство стремилось усилить контроль над деятельностью повитух. В С.-Петербурге обязали всех повитух, в том числе вольнопрактикующих предоставлять отчет о своей деятельности (ЦГИА. Ф. 185. Оп. 1. Д. 652. Л. 2). Была сделана попытка со стороны физиката запретить женщинам, не имевшим специального образования, заниматься повивальным искусством (ЦГИА. Ф. 185. Оп. 1. Д. 1096). Реализовать подобные проекты в провинциальной России не представлялось возможным, так как образованных повитух там в первой половине XIX в. была чрезвычайно мало, а обращение к необразованным повитухам было естественной традиционной практикой населения.

Согласно «Уставу повивальным бабкам...», утвержденному в 1816 г., не только в каждой губернии, но и в уездах должны были открыться должности старших и младших повивальных бабок (ПСЗРИ. Собр. 1649-1825. Т. XXXII. 13 ноября 1816. № 26515. С. 1085-1086). Изучение источников Ярославской, Смоленской губерний показало, что несмотря на принятые попытки стимулировать развитие профессионального акушерства в провинции, вплоть до земской реформы клиническое родовспоможение в провинции не получило распространения и не рассматривалось в качестве приоритетной области в медико-социальной работе с населением. Родильных отделений преимущественно открывались в Москве и Санкт-Петербурге. Ученые повивальные бабки оставались единственными проводниками профессионального родовспоможения в провинции. На наш взгляд, это объяснялось отсутствием у провинциальных властей средств для открытия родильных приютов, неразвитостью, вплоть до второй половины XIX в., благотворительности в провинции, слабой медикализацией данной сферы и устойчивости традиционных способов родовспоможения.

С 1838 г. повивальные бабки были включены в состав девяти медицинских званий и степеней. Согласно новым правилам испытаний, повитухи, допущенные к сдаче экзамена на звание, должны были иметь в своей практике свидетельства трех случаев принятия родов, заверенных местным начальством. При этом роды могли быть приняты как в казенном учреждении, так и на «вольной практике» в присутствии акушера (ПСЗРИ. Собр. 1825-1881. Т. XIII. 28 декабря 1838. №11896. С. 456).

Основным образовательным учреждением для повитух был Повивальный институт, который вводил все новые требования к воспитанницам, систематизируя их подготовку. Для казенных воспитанниц, которых, как правило, присылали местные органы власти, курс обучения длился 3 года. На 1 курсе изучалась теория, со второго курса – практика, учениц допускали в отделения на дежурства. 3 курс состоял исключительно из практических занятий в родильном отделении, которые по документам «давал» профессор, а по факту их проводили «репетиторы» – практикующие повивальные бабки (ПСЗРИ. Собр. 1825-1881. Т. XIV. 27 мая 1839. №12380. С. 499). Помимо основных предметов повитухи обучались немецкому языку, что было вызвано ограниченностью учебников по акушерству на русском языке и доминированием немецких изданий. По традиции по окончании курса проводились публичные испытания, на которые приглашались акушеры города, профессора.

Была предусмотрена система заботы о выпускницах. Для начала собственной практики повитухи должны были иметь набор инструментов, которые стоили дорого, поэтому все успешно сдавшие экзамены и получившие аттестат получали 250 руб. на первоначальную экипировку и покупку «повивального ящика» (с инструментами, лекарствами, вещами). Выпускницам оказывалась помощь в трудоустройстве. Опекунский совет при помощи МВД собирал сведения о вакансиях по губерниям. Директор института распределял места, учитывая успехи воспитанниц. Каждой повитухе предоставлялись прогонные деньги, на которые она могла добраться до места своего назначения.

Учитывая большой процент необразованных повитух, самостоятельно ведущих практику, и их неспособность очно образовываться среди казенных воспитанниц, Повивальный институт открывал двери для вольных слушательниц. Это стремление было вызвано также распространением социального контроля над деятельностью повитух. Опытные повитухи должны были в течение года посещать заведение, а затем на общих основаниях сдавать экзамен и получать аттестаты (ПСЗРИ. Собр. 1825-1881. Т. XIV. 27 мая 1839. №12380. С. 501). С 1845 г. в Повивальном институте появился набор крестьянок, которых по сокращенной и упрощенной программе в течение двух лет готовили к званию «сельских повитух» [8: 33-34]. Выпускницы школы сельских повитух были на ступень ниже выпускниц самого института, сельские повитухи получали право оказывать родовспоможение исключительно в сельской местности.

Статусно-ролевой набор повивальных бабок

В изучаемый период была выстроена своеобразная профессиональная иерархия в акушерской сфере: городские и уездные повивальные бабки подчинялись городскому акушеру (или, при отсутствии такового, городскому врачу), который отчетывался перед врачебной управой (медицинской коллегией в С.-Петербурге), а та, в свою очередь, перед медицинской коллегией, а с 1803 г. министерству внутренних дел (ОХД до 1917 г. ЦГАМ. Ф. 1. Оп. 1. Д. 1919). Высшее акушерское образование могли иметь исключительно мужчины, получившие диплом врача (профессора бабичьего дела», лекари акушеры), защитившие диссертации по акушерству или прошедшие соответствующую специализацию. Присяжные повивальные бабки разделялись на младших и старших. Утверждалась профессиональная терминология по отношению к квалификации женщин, получивших специальное образование в области родовспоможения. На страницах законодательных документов, отчетов, в учебной литературе их называли просто «повивальные бабки», «привилегированные повивальные бабки», «ученые повивальные бабки». Прошедшие сокращенный курс обучения в повивальных школах – «сельские повивальные бабки». В отношении женщин без специального образования, проводивших пособия при родах, утвердилось наименование «сельская повитуха», «необразованная повивальная бабка», «повитуха». Законодательно деятельность необразованных повитух не была запрещена, хотя такие попытки совершались на протяжении рассматриваемого периода (ОХД до 1917 г. ЦГАМ. Ф. 1. Оп. 1. Д. 2650, 3775, 4274).

Сохранившиеся формулярные списки повивальных бабок позволяют выделить типичные социальные черты представительниц данной профессии (ГАСО. Ф. 754. Оп. 1. Д. 4, 71, 100, 119, 148, 373, 499; ГАСО. Ф. 2. Оп. 42. Д. 38, 51, 110, 127, 1359, 1418, 1642; Ф. 670. Оп. 1. Д. 35; ГАЯО. Ф. 86. Оп. 1. Д. 1393, 1591, 1958, 1996, 2258). Все они получали образование в столичных учебных заведениях, преимущественно в повивальных институтах Московского и С.-Петербургского воспитательных домов. Возраст состоявших на службе колебался в промежутке от 30 до 45 лет. Абсолютное большинство женщин – незамужние / вдовы и бездетные. Единственное, чем могли существенно отличаться образованные акушерки – сословным происхождением. Среди акушеров – дворянки, мещанки, крестьянки, дочери купцов и священников. Очевидно, на пути к гендерному самоопределению, получению одной из немногих в России профессиональных специальностей, финансовой независимости, службе в официальных государственных учреждениях акушерское образование давало много возможностей.

Формировались представления об «идеальных» качествах представительниц профессии. Значительное внимание уделялось не только профессиональным, но и «телесным» и «душевному качествам» повитух. Повитуха должна была быть крепкого телосложения, отличного здоровья, обладать хорошим зрением и слухом. Существовало традиционное представление о недопущении на роды женщин, страдавших физическими недугами, поэтому повитуха не должна была «быть подвержена каким-либо отвратительным или неприятным телесным недостаткам..., от чего может иметь вредное влияние на беременную и роженицу» [1: 9]. Важное внимание уделялось рукам, которые должны были быть «не слишком толстые и широкие», пальцы гибкие в суставах. Значительным достоинством считалось наличие у повитухи собственных детей (а значит, и необходимый опыт родов), прежде всего девочек, которым мать в дальнейшем могла передать свои знания [1: 10].

Законодатель предъявлял жесткие требования к повитухам, состоявшим на службе. Они должны были «*во всякое время, днем или ночью, от кого бы призываема ни была, не взирая на лица, тотчас идти*» (ПСЗРИ. Собр. 1649-1825. Т. XXXII. 13 ноября 1816. №26515. С. 1086) к родильнице. Уклонение от службы, жалобы населения приводили к продолжительным разбирательствам с врачебной управой (ОХД до 1917 г. ЦГАМ. Ф. 1. Оп. 1. Д. 6164). Им запрещалось брать дополнительную плату за помощь при родах. Ежемесячно они обязывались отчетываться о своей деятельности, предоставляя акушеру, врачу или лекарю «рапорт» (ЦГИА СПб. Ф. 185. Оп. 1. Д. 732, 782, 825, 896, 954, 1041; ГАЯО. Ф. 86. Оп. 1. Д. 509, 544, 1303, 1311, 1438, 1443, 1555, 1957). Кроме этого они должны были представить справки о благонравном поведении.

При отсутствии родильных отделений повивальные бабки работали «на дому», являясь по запросам родильниц или членов их семей. Согласно «Уставу повивальных бабок», «Уложению о наказаниях...», их деятельность строго регламентировалась. В случае трудных родов («когда через 12 часов после истечения вод младенец не родится и обыкновенные способы дать ему надлежащее направление остаются без успеха», при сильных кровотечениях, при конвульсиях у родильниц, «невозможности «руководством» извлечь ребенка») повитуха должна была призвать на помощь акушера, при отсутствии такового – лекаря (ПСЗРИ. Собр. 1649-1825.

Т. XXXII. 13 ноября 1816. № 26515. С. 1086). В ином случае она могла быть оштрафована и даже привлечена к суду (ЦГИА СПб. Ф. 185. Оп. 1. Д. 742).

Сохранившиеся отчеты (рапорты) повивальных бабок в фонде С-Петербургского физиката (ЦГИСПб, Ф. 185), а также в фонде Ярославской губернской врачебной управы (ГАЯО, Ф. 86) позволяют сформировать представление о характере и интенсивности их деятельности (ЦГИА СПб. Ф. 185. Оп. 1. Д. 231, 732, 782, 825, 896, 954, 1041, 1112; ГАЯО. Ф. 86. Оп. 1. Д. 414, 509, 544, 1303, 1311, 1438, 1443, 1555, 1957). Повивальная бабка Василеостровской части С-Петербурга сообщала о принятии ею за январь 1824 г. 18 родов, которые не потребовали оперативного вмешательства («совершались силами самой природы») и «имели благополучный исход». Городовой акушер привлекался для совершения оперативных действий – процедуры поворота на ножку, наложения щипцов, обеспечения выхода последа. Позднее эти операции могла совершать сама повивальная бабка. Уровень мертворождений был достаточно низким. Анализ отчетов городского акушера Василеостровской части С-Петербурга С. Громова за 1824-1825 гг. показал, что число мертворождений не превышало 5% от принятых родов (ЦГИА СПб. Ф. 185. Оп. 1. Д. 1112. Л. 1-22). В отчетах повивальных бабок крайне редко встречались указания на смертельный исход рожениц или младенцев. Смертельные случаи при родах подробно разбирались во врачебных управах для выяснения присутствия неквалифицированных действия повивальной бабки (ОХД до 1917 г. ЦГАМ. Ф. 1. Оп. 1. Д. 5855).

Отчеты повивальных бабок, в особенности служивших в уездах, свидетельствуют, что население крайне редко обращалось к их помощи, доверяясь необразованным деревенским повитухам (ЦГИА СПб. Ф. 185. Оп. 1. Д. 1112. Л. 1). Повитуха Ямбургского уезда Елизавета Боас за весь 1823 г. приняла 16 родов (ЦГИА СПб. Ф. 185. Оп. 1. Д. 1112. Л. 3). В 1830 г. в письме во врачебную управу повивальная бабка Дорогобужского уезда Смоленской губернии Екатерина Гофман указывала на схожую ситуацию: «С 1 сентября 1829 года по сие время не имела по должности своей никакого занятия по причины нахождения в г. Дорогобуже многих простых бабок, которые занимаются родильницами родами с большими вредами, ибо они родильниц поют разными горячительными напитками, ведут в баню несмотря на большую и дурное время, ставят горшки и проч., и все сие приписывают только злополучной судьбе; по сему прошу распоряжения управы о прекращении обращения простых бабок с родильницами яко вредных для роду человеческого» (ГАСО. Ф. 754. Оп. 1 (1830). Д. 4. Л. 168 – 168 об.). Роды рассматривались в качестве естественной практики, не требовавшей профессионального врачебного вмешательства. Зачастую образованные повивальные бабки, врачи-акушеры вызывали недоверие и неприязнь со стороны населения, особенно подобная ситуация была характерна для начала XIX в., когда повитухи впервые были назначены во врачебные управы по всей России (ЦГИА СПб. Ф. 185. Оп. 1. Д. 34, 742).

Ученые повивальные бабки имели право на «вольную практику», за свой труд они брали вознаграждение. В источниках личного происхождения находим доказательства того, что в состоятельные семьи нередко выписывались иностранные акушерки, но с развитием акушерского образования в России всё чаще они делали выбор в пользу повивальных бабок, получивших образование в России (ГАСО. Ф. 201. Оп. 1. Д. 34. Л. 11).

Впервые государство вводило гарантии женской занятости. При трудоустройстве повивальных бабок местные власти обязаны были оказывать всяческое содействие, это же вменялось врачам и лекарям, в подчинении которых состояли повитухи (ЦГИА СПб. Ф. 185. Оп. 1. Д. 9). В случаях переезда, повивальной бабке предоставлялось новое место для службы. Помимо оплаты труда они получали квартирные, прогонные деньги (при переводах, а также при выездах в отдаленные части города или уезда) (ОХД до 1917 г. ЦГАМ. Ф. 1. Оп. 1. Д. 2857, 3946, 4932; ГАЯО. Ф. 72. Оп. 2. Д. 1383, 2016; Ф. 86. Оп. 1. Д. 1015; ЦГИА СПб. Ф. 185. Оп. 1. Д. 48, 874). Повивальным бабкам, как состоявшим на государственной службе, предоставляли ежегодный отпуск от 1 до 2-х месяцев (ГАЯО. Ф. 86. Оп. 1. Д. 1006, Д. 1432). Впервые в истории женщины за свой плодотворный официальный труд получали право на государственную пенсию за службу.

Профессиональная деятельность повитух не ограничивалась родовспоможением, они проводили гинекологические осмотры. В особенности их деятельность была важна в случаях установления факта растления, «лишения девства», «вступления в связь с малолетними». Анализ дел Петербургского физиката, Смоленской врачебной управы показал, что именно повитухи/акушерки проводили осмотр и составляли соответствующие заключения (ГАСО. Ф. 754. Оп. 1. Д. 220, 327, 344; ЦГИА СПб. Ф. 185. Оп. 1. Д. 284, 708). В то же время врачебные управы скептически относились к заключениям повитух, заставляли проводить униженные осмотры с участием комиссий, в составе которых находились врачи-акушеры, всевозможные поверенные, представители городских врачей (ГАСО. Ф. 754. Оп. 1. Д. 344). При подобных освидетельствованиях важно было доказать факт девства пострадавшей накануне совершения

изнасилования. Сам факт сексуального насилия не являлся преступлением (если дело не касалось малолетних), в отличие от «лишения девства», которое чрезвычайно сложно было доказать. Нередко после врачебных заключений жертва представлялась распутной, а, значит, виновной, все обвинения с подозреваемого снимались. Социальная помощь, пострадавшим от сексуального насилия фактически отсутствовала

Повивальные бабки стали рассматриваться в качестве важного звена медико-социальной политики государства по борьбе с «плодоизгнаниями» и инфантицидом. Им вменялось докладывать начальству о любых подозрениях на производство женщинами «преждевременных выкидышей» и на детоубийство. Соккрытие данной информации, равно, как и производство абортирования повивальной бабкой, карались каторжными работами. Однако на практике доказать факт произведения «плодоизгнания» было чрезвычайно сложно, поэтому обнаружить подобные дела – большая редкость. В спорных случаях повитуха или врач должны были инициировать разбирательство. Подозреваемая обязывалась пройти неоднократное освидетельствование, заключающееся в гинекологическом осмотре женщины, которое, как правило, проводила повитуха (ЦГИА СПб. Ф. 185. Оп. 1. Д. 1134). Она должна была установить факт недавней беременности.

Повивальным бабкам вменялось осуществлять некоторые медико-социальные меры по охране здоровья детей и предупреждения сиротства. Учитывая интенсивность их труда, непосредственную работу в семьях и знакомство с их членами, в первой половине XIX в. акушеров стали допускать к оспопрививанию (ГАЯО. Ф. 86. Оп. 1. Д. 1958). Повитухи должны были в случаях отказа рожениц забирать новорожденных и определять их в воспитательные дома (ОХД до 1917 г. ЦГАМ. Ф. 1. Оп. 1. Д. 6125). В связи с ростом случаев отказа от детей в С.-Петербурге, министерство внутренних дел в 1809 г. обязало повитух проводить беседы с бедными матерями и всевозможными способами убеждать их забирать новорожденных (ЦГИА СПб. Ф. 185. Оп. 1. Д. 337).

Повитухи в крупных городах привлекались для регулярных осмотров проституток. Главная цель – фиксация наличия венерических заболеваний и определение женщин в лечебные заведения с временным запретом на дальнейшую деятельность (ОХД до 1917 г. ЦГАМ. Ф. 1. Оп. 1. Д. 3767).

Несмотря на интенсивность труда, повивальные бабки получали значительно меньше состоявших на службе врачей-акушеров, лекарей и фельдшеров. Повивальная бабка в провинции получала 40–45 руб. в год (это в 2 раза меньше, чем в столичных городах) (ГАЯО. Ф. 86. Оп. 1. Д. 1386), в то время, как врачи-акушеры и лекари в губернии получали 300–600 руб. Изучение формулярных списков врачей-акушеров, лекарей и повивальных бабок показало, что, в отличие от мужчин, женщин не представлялись к государственным наградам. За выслугу лет при учете бессрочной службы (от 12 лет) врачи-акушеры практически всегда получали орден св. Анны 3-й степени (ГАЯО. Ф. 86. Оп. 1. Д. 2045).

Процесс закрепления широких профессиональных полномочий и возможностей за женщинами в области акушерства всё чаще вызывал протесты среди мужчин-врачей, которых, очевидно, настораживала самостоятельность повивальных бабок и значимость оказываемой ими деятельности. Кроме этого в условиях доминирования домашних родов и ничтожного количества клиник, мужчины-акушеры находились на периферии родовспомогательной деятельности; именно повивальные бабки выступали носительницами во многом табуированного знания. Открытого противостояния не было по причине того, что повивальные бабки выступали основными проводниками профессионального (научного) акушерства. В то же время дела врачебных управ демонстрируют частые скандальные ситуации, инициируемые врачами-акушерами, лекарями, связанные с профессиональной деятельностью повитух и личной к ним неприязнью (ОХД до 1917 г. ЦГАМ. Ф. 1. Оп. 1. Д. 3213, 4343; Ф. 1. Оп. 2. Д. 126. Л. 15-20; Д. 496; ГАЯО. Ф. 79. Оп. 7. Т. 1. Д. 295).

Заключение

Должность повивальных бабок явилась одной из первых профессиональных областей для приложения женского труда. И если с открытием высших медицинских курсов, получением доступа женщин к высшему медицинскому образованию спор в различных слоях общества о допустимости их к врачебной практике не утихал вплоть до 1880-х гг., то деятельность повивальных бабок в профессиональном акушерстве прочно закрепилась за женщинами уже в первой половине XIX в. Они доминировали в акушерской сфере в силу устойчивых традиционных представлений на исключительно женское пространство родов, табу на мужское присутствие и непопулярности данной специализации среди врачей-мужчин.

При отсутствии клинического акушерства (родильных отделений) в регионах России, повивальные бабки являлись фактически единственными проводниками профессионального (научного) акушерства, которое с конца XVIII в. стало противостоять народному родовспоможению. С развитием медицинского образования, достижением определенных успехов в продвижении женского акушерского образования в XIX в. повивальные бабки стали важными субъектами в социальной жизни российских городов. На них была возложена миссия рационализации родового акта и вытеснения сельских необразованных повитух посредством использования лучших профессиональных навыков.

В то же время повивальные бабки находились в маргинальном положении в системе профессионального труда (службы) рассматриваемого периода: их жалование было существенно ниже жалования врачей-акушеров, лекарей и даже лекарских учеников, они не получали государственных наград, в судебных процессах результаты освидетельствования повитух подвергали сомнению.

Зарубежная историографии по истории акушерок склонна выделять факт сложного противостояния между акушерками, традиционно участвовавшими в родовспоможении, и врачами-акушерами, в ходе которого происходило вытеснение акушерок и обосновывался авторитет врачей-мужчин [11; 12; 15]. Этот процесс в англо-саксонской истории родовспоможения начался с XVIII в. Анализ деятельности повивальных бабок в России до середины XIX в. показал, что открытого противостояния (за редким исключением) между повивальными бабками и врачами-акушерами не было. То есть сложно установить тенденцию, на которую указывают зарубежные историки о методичном процессе «вытеснения» женщин из профессии, связанным с родовспоможением. Скорее, наоборот, происходила институционализация женского профессионального труда. Хотя по закону деятельность повивальных бабок была подчинена врачам-акушерам, последние не стремились вытеснить повитух из сферы профессионального родовспоможения, по крайней мере вплоть до середины XIX в. Акушеры хоть и координировали повитух, но практически не участвовали в принятии родов. При развитии акушерского образования, появлении обученных повитух пространство родов в абсолютном большинстве случаев оставалось традиционным, т.е. – домашним. Повивальные бабки самостоятельно готовили и подавали ежемесячные медицинские отчеты о своей деятельности (о принятых родах, о случаях мертворождения, о числе вызовов) вышестоящему акушеру или лекарю, при его отсутствии – напрямую в медицинскую коллегия. Вероятно, процесс, связанный с вытеснением повивальных бабок, утверждению врачебного авторитета проходил в рамках клинического родовспоможения, которое стало активно развиваться во второй половине XIX в.

Исследование выполнено в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых, проект МД-3743.2018.6 «Формирование и развитие института материнства и младенчества в истории России XVII–XX вв.».

Литература (references)

1. Верман К. Руководство к обучению повивальному искусству. – М.: Тип. Лазаревых, 1832. – 251 с. [Verman K. *Rukovodstvo k obucheniju povival'nomu iskusstvu*. Guide to teaching birth art. – Moscow: Tip. Lazarevyh, 1832. – 251 p. (in Russian)]
2. Груздев В.С. Краткий очерк истории акушерства и гинекологии в России // Акушерско-гинекологические учреждения России. – СПб: Гос тип., 1910. – С. 5-76. [Gruzdev V.S. *Akushersko-ginekologicheskie uchrezhdenija Rossii*. Obstetric-gynecologic institutions of Russia. – Saint-Petersburg: Gos tip., 1910. – P. 5-76. (in Russian)]
3. Данилишина Е.И. Основные этапы и направления развития отечественного акушерства (XVIII– XX вв.): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1998. – 48 с. [Danilishina E.I. *Osnovnye jetapy i napravlenija razvitija otechestvennogo akusherstva (XVIII– XX vv.)* (doctoral dis.). The main stages and directions of development of domestic obstetrics (XVIII–XX centuries) (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Moscow, 1998. – 48 p. (in Russian)]
4. Зимин И.В., Журавлев А.А. СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова: Этапы большого пути: Возникновение женского медицинского образования в России и создание Женского медицинского института (XVIII–нач. XX в.). – СПб.: Изд. СПбГМУ, 2012. – 388 с. [Zimin I.V., Zhuravlev A.A. *SPbGMU im. ak. I.P. Pavlova: Jetapy bol'shogo puti: Vozniknovenie zhenskogo medicinskogo obrazovanija v Rossii i sozdanie Zhenskogo medicinskogo instituta (XVIII–nach. XX v.)*. Saint-Petersburg State Medical University: stages of the great way: the Emergence of women's medical education in Russia and the creation of a Women's medical Institute (XVIII–early XX century.) – Saint-Petersburg: SPbGMU, 2012 – 388 p. (in Russian)]

5. Мицюк Н.А., Пушкарева Н.Л. От повивального искусства к акушерской науке: анализ акушерской литературы, изданной в России в 1760–1860 гг. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – №3. – С. 151-164. [Mitsyuk N.A., Pushkareva N.L. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2017. – N3. – P. 151-164. (in Russian)]
6. Мицюк Н.А., Пушкарева Н.Л. У истоков медиализации: основы российской социальной политики в сфере репродуктивного здоровья (1760–1860 гг.) // Журнал исследований социальной политики. 2017. №4. С. 515-530. [Mitsyuk N.A., Pushkareva N.L. *Zhurnal issledovanij social'noj politiki*. The Journal of Social Policy Studies. – 2017. – N4. – P. 515-530. (in Russian)]
7. Мицюк Н.А., Пушкарева Н.Л. Проблема материнства в современных зарубежных исторических исследованиях // Вестник Тверского государственного университета. Серия: История. – 2015. – №2. – С. 124-134. [Mitsyuk N.A., Pushkareva N.L. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta*. Serija: Istorija. Vestnik of Tver State University. Series: History. – 2015. – N2. – P. 124-134. (in Russian)]
8. Отт Д. Сто лет деятельности Императорского клинического повивального института (1797-1897 гг.). – СПб: 1898. б/и. 736 С. [Ott D. *Sto let dejatel'nosti Imperatorskogo klinicheskogo povival'nogo instituta (1797-1897 gg.)*. One hundred years of the Imperial clinical Institute of birth (1797-1897.) – Saint-Petersburg: 1898. b/i. – 736 p. (in Russian)]
9. Пушкарева Н.Л., Мицюк Н.А. Родовспоможение и культура деторождения в новейшей зарубежной историографии (1975–2015 гг.) // Этнографическое обозрение. 2017. – №4. – С. 147-163. [Mitsyuk N.A., Pushkareva N.L. *Jetnograficheskoe obozrenie*. Ethnographic review. 2017. – N4. – P. 147-163. (in Russian)]
10. Borst C.G. *Catching Babies: The Professionalization of Childbirth, 1870–1920*. – Cambridge, MA: Harvard University Press, 1995. – 254 p.
11. Donegan J. *Women and Men Midwives*. – Westport, Connecticut: Greenwood Press Inc., 1978. – 261 p.
12. Donnison J. *Midwives and Medical Men*. – New Barnett: Historical Perspectives, 1988. – 254 p.
13. Teijlingen E. Lowis G., McCaffery P., Porter M. *Midwifery and the Medicalization of Childbirth: Comparative Perspectives*. – New York: Nova Science Publishers, Inc, 2000. – 368 p.
14. Williams A.S. *Women and Childbirth in the Twentieth Century*. – Stroud: Sutton Publishing, 1997. – 325 p.
15. Wilson W. *The Making of Man-Midwifery: Childbirth in England, 1660-1770*. – Cambridge, MA: Harvard University Press, 1995. – 239 p.

Информация об авторах

Пушкарёва Наталья Львовна – доктор исторических наук, профессор, заведующая сектором этногендерных исследований Института этнологии и антропологии РАН. E-mail: pushkarev@mail.ru

Мицюк Наталья Александровна – доктор исторических наук, доцент кафедры философии, биоэтики, истории медицины и социальных наук ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Mitsyuk.N@yandex.ru

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

**КАФЕДРА ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ СГМУ:
К 95-ЛЕТИЮ СОЗДАНИЯ****© Удовикова О.И., Иванишкина Е.В., Хибин Л.С., Гапонов Д.О., Жукова И.А.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 219014, Смоленск, ул. Крупской, 28***DEPARTMENT OF PROPEDEUTICS OF INTERNAL DISEASES OF SSMU:
TO THE 95TH ANNIVERSARY OF FOUNDATION****Udovikova O.I., Ivanishkina E.V., Hibin L.S., Gaponov D.O., Zhukova I.A.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

Отмечая славный юбилей, мы вспоминаем сегодня тех, кто стоял у истоков создания кафедры, закладывал и развивал лучшие традиции отечественных терапевтических школ, внес неоценимый вклад в подготовку и воспитание многих поколений студентов, понимая, что пропедевтика внутренних болезней была и остается фундаментальным разделом практической подготовки и деятельности врача любой специальности. В 1922 г. для обучения студентов 3 курса медицинского факультета Смоленского государственного университета (СГУ) были организованы кафедра семиотики внутренних болезней и кафедра диагностики внутренних болезней.

Кафедрой семиотики заведовал проф. Моисей (Михаил) Исаакович Певзнер, выпускник Московского университета, опытный врач, прекрасный оратор, высоко эрудированный человек. Несмотря на малочисленный коллектив (на кафедре вместе с проф. работали ассистент Р.А. Менделеева и сверхштатный ординатор М.Д. Розанова) [3], успешно осуществлялась не только учебная, но и научная деятельность. Изучалась симптоматика язвенной болезни желудка, эффективность искусственного пневмоторакса при лечении туберкулеза легких, проводилось редкое в те годы клинико-фармакологическое исследование действия новых фармакологических препаратов [1].



Проф. М.И. Певзнер



Проф. А.Н. Иванов

Заведующим кафедрой диагностики внутренних болезней стал проф. Александр Николаевич Иванов, окончивший с отличием Императорскую Военно-медицинскую академию; один из первых учеников проф. (позже академика) М.В. Яновского, ученика и преемника великого русского клинициста С.П. Боткина.

После защиты диссертации А.Н. Иванов был удостоен степени доктора медицины, работал ассистентом, приват-доц. на кафедре диагностики и общей терапии Императорской Военно-медицинской академии, стажировался в клиниках Германии, Австрии и Франции [1, 5, 6]. В годы Первой мировой войны возглавлял военные госпитали, а после демобилизации в 1919 г. стал главным врачом больницы «В память жертв революции» (так с 1918 г. стали называть Мариинскую больницу в Петрограде). В течение года руководил этим учреждением в трудных условиях Гражданской войны и иностранной военной интервенции [6].



Титульный лист диссертации Проф. А.Н. Иванов во время обхода больных, 1930-е гг.
А.Н. Иванова, 1901 г.

В 1922 г. А.Н. Иванов был избран на должность проф. медицинского факультета СГУ, а 11 ноября 1922 г. возглавил организующуюся кафедру диагностики внутренних болезней. Первый год работы был особенно сложным, кафедра располагалась в деревянном бараке 1-й Советской (бывшей Смоленской губернской земской) больницы, финансовых средств для нормальной организации педагогической и лечебной деятельности не хватало. Все трудности лечебной работы и учебного процесса легли на плечи небольшого коллектива в составе проф. А.Н. Иванова, ассистента Л.Е. Батинкова и ординатора К.М. Звягина. Тем не менее, за короткий срок Александр Николаевич смог обеспечить высокий уровень преподавания важнейшей терапевтической дисциплины. На кафедре преподавался также курс клинической гематологии для студентов 4-го и 5-го курсов, включая чтение лекций и проведение практических занятий [1, 3, 6].

В 1924 г. в ходе реформирования высшего медицинского образования в стране кафедры врачебной диагностики и семиотики внутренних болезней были объединены в кафедру пропедевтики внутренних болезней. Проф. М.И. Певзнер был переведен на кафедру инфекционных болезней, а проф. А.Н. Иванов возглавил кафедру пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета СГУ и руководил ею до марта 1935 г. [6]. Сотрудники кафедры работали как в стационаре, так и в амбулатории, принимая по 80 и более больных (преимущественно крестьян), оказывая существенную помощь органам здравоохранения Смоленской и соседних губерний (областей) [1, 3, 6].

На кафедре проводилась большая научно-исследовательская работа. Изучались отдельные вопросы гематологии, кардиологии, патологии желудочно-кишечного тракта и органов дыхания, новые диагностические приемы. Большое внимание уделялось исследованию и внедрению в широкую практику физиотерапевтических методов лечения. Проф. А.Н. Иванов издал в этот период два учебника: «Курс диагностики внутренних болезней» и «Курс гидротерапии и электротерапии». Под руководством проф. было опубликовано более 70 научных работ [1, 4].

В основе успешной деятельности лежала тесная связь с традициями школы академика М.В. Яновского. Характерные особенности этой школы прослеживались и в учебном процессе, и в организации лечебной работы, и в основных направлениях научных исследований, проводимых на кафедре. Достоянный ученик продолжал дело своего выдающегося Учителя.

А.Н. Иванов был высоко эрудированным педагогом и врачом, отличным диагностом с богатейшим опытом работы, стремившимся не только передать знания своим ученикам и выработать у них клиническое мышление, но и приучить к внимательному отношению к больным. Его отличали чуткость, отзывчивость, доброжелательное отношение к людям. В тот период сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней помимо проф. А.Н. Иванова были выпускники Московского университета ассистент Е.Л. Батинков, ординатор К.М. Звягин, лаборант М.И. Цыпина (проводила лабораторные занятия со студентами). Вне штата работали ординатор Я.И. Липкин, лаборанты В.А. Звягинцев и Н.А. Блюменталь [1].



Проф. А.Н. Иванов с сотрудниками кафедры и врачами больницы (1934 г.)

В 1926 г. ассистентом кафедры стал Г. А. Колосов, выпускник Императорской Военно-медицинской академии, ученик М.В. Яновского, талантливый врач, организатор и ученый, видный историк медицины. Энциклопедически образованный, имеющий огромный опыт практической деятельности, он был одним из лучших преподавателей медицинского факультета [1, 2].



Доктор медицины Г.А. Колосов



Доц. Е.Л. Батинков

В апреле 1930 г. медицинский факультет Смоленского государственного университета был преобразован в самостоятельное высшее учебное заведение – Смоленский государственный медицинский институт. Под клинические базы института была предоставлена 2-я Советская больница (бывшая больница Красного Креста), куда была переведена и кафедра пропедевтики внутренних болезней. Клиники пополнились новым оборудованием. 7 марта 1935 г. в возрасте 60 лет проф. А.Н. Иванов умер от туберкулеза легких, которым заразился от больного во время врачебной деятельности. После смерти проф. А.Н. Иванова кафедру пропедевтики внутренних болезней в течение года возглавлял доц. Ефим Липманович Батинков [4], работавший на кафедре с 1923 г.

С 1936 по 1941 гг. кафедрой руководил Венянин Иудович Иоффе, выпускник Киевского медицинского института, работавший ранее ассистентом на кафедре факультетской терапии СГМИ. За период его заведования научные интересы кафедры были сосредоточены на вопросах функциональной патологии желудочно-кишечного тракта. По этой проблеме в 1941 г. В.И. Иоффе защитил докторскую диссертацию, в этом же году утвержден в звании профессора. После эвакуации из Смоленска проф. В.И. Иоффе заведовал кафедрой госпитальной терапии в Сталинабадском медицинском институте (ныне Таджикском государственном медицинском университете им. Абуали ибни Сино). Здесь среди его учеников была Е.И. Зайцева, которая спустя 16 лет, в 1960 г., возглавила кафедру пропедевтики внутренних болезней. Тяжелейшим

испытанием для Смоленска стали годы Великой Отечественной войны. Уже 24 июня 1941 г. город начали бомбить фашистские самолеты. В первые дни войны многие преподаватели и студенты вступили в ряды Красной Армии и ушли на фронт. Медицинский институт в годы войны сильно пострадал. Учебные корпуса (за исключением главного здания) и общежития были полностью разрушены.

Осенью 1944 г. кафедра пропедевтики внутренних болезней была восстановлена. Возглавила кафедру к.м.н., доц. Зинаида Андреевна Горбункова, выпускница Саратовского медицинского института, участница Великой Отечественной войны, талантливый клиницист и педагог, человек неиссякаемой доброты, оптимизма и глубокой порядочности. Она работала в этой должности более 16 лет (до августа 1960 г.). В штате кафедры были также доц.-рентгенолог А.А. Смирнов, ассистенты Е.Н. Степанова и Б.Е. Фискина. Кафедра разместилась вместе с другими кафедрами на базе 2-й клинической больницы. Несмотря на трудности послевоенных лет, кроме основной работы по обучению студентов, проводились научные исследования и активная работа с органами здравоохранения по улучшению медицинской помощи населению.



Проф. В.И. Иоффе



Доц. З.А. Горбункова

С 1948-1949 учебного года кафедра располагалась на базе областной больницы. К 1952 г. клиническая база расширилась до 80 коек. Увеличился штат кафедры. Кроме З.А. Горбунковой на кафедре работали ассистенты Н.Г. Баранова, Б.Е. Фискина, В.В. Тимофеева, Х.М. Васильев, Т.М. Буравская, Н.М. Васильева, Я.Д. Гольденцвайг, Е.С. Новикова, имеющие большой жизненный и клинический опыт, участники Великой Отечественной войны, скромные и мужественные герои. Сотрудниками кафедры под руководством З.А. Горбунковой опубликовано около 50 работ по отдельным вопросам гастроэнтерологии, гематологии, оксигенотерапии и другим тематикам, защищены две кандидатские диссертации.



Коллектив кафедры пропедевтики внутренних болезней с врачами отделений (середина 1950-х гг.)

С 1960 г. по 1992 г. кафедрой руководила д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, почетный проф. Смоленской государственной медицинской академии, почетный гражданин г. Смоленска Елена Ивановна Зайцева. После окончания с отличием Сталинабадского медицинского института в 1944 г. она проходила клиническое образование на кафедрах, возглавляемых проф. П.Н. Степановым: на кафедре факультетской и госпитальной терапии Сталинабадского института, госпитальной терапии Минского и факультетской терапии Смоленского медицинского института. Проработав под руководством П.Н. Степанова 18 лет (из них 2 года в студенческом кружке), Е.И. Зайцева продолжила педагогическое и научное направление деятельности учителя.



Проф. Зайцева Е.И.
(1960-е гг.)



Е.И. Зайцева с главным врачом М.Г. Новиковым
при обсуждении строительства 8 корпуса (1980 г.)

Основные научные интересы Е.И. Зайцевой были сконцентрированы на различных вопросах гастроэнтерологии. Им были посвящены её кандидатская и докторская диссертации, а также многие последующие собственные научные работы и труды её учеников.

Елена Ивановна работала на кафедре пропедевтики внутренних болезней 45 лет, отдавая кафедре все свои силы, талант, поразительную энергию и работоспособность. Эти годы можно назвать периодом расцвета кафедры. Был создан сильный, сплоченный и работоспособный педагогический коллектив. Кафедра работала по традициям классической академической школы и многие годы лидировала по всем показателям работы. С автором учебника по пропедевтике внутренних болезней академиком В.Х. Василенко и сотрудниками его кафедры 1-го Московского медицинского института у Елены Ивановны долгие годы были тесные научные связи.

При непосредственном участии Е.И. Зайцевой на территории областной больницы был построен 8-ой терапевтический корпус, где кафедра размещается с 1983 г. Без преувеличения можно сказать, что этот корпус областной больницы – величайшая заслуга проф. Е.И. Зайцевой и живая память о ней на долгие-долгие годы. Сотрудники кафедры принимали самое непосредственное участие в его строительстве. Проф. Е.И. Зайцева старалась оснастить клинику современной аппаратурой. В учебном процессе использовались современные технические средства обучения. Важнейшей заслугой Е.И. Зайцевой было приобретение ЭПР-спектрометра и внедрение метода радиоспектрометрии для изучения состояния процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов при различных патологических состояниях, что в дальнейшем было продолжено её ученицей В.Г. Подопригоровой.

Проф. Е.И. Зайцева давала путевку в жизнь своим ученикам: в мир науки, педагогической деятельности и практического здравоохранения. Многие будущие проф. Смоленской государственной медицинской академии начинали свой научный путь с работы в студенческом научном кружке под руководством Е.И. Зайцевой. Спустя годы д.м.н. медицинских наук проф. В.А. Милягин (зав. кафедрой терапии ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО с 1985 г. по настоящее время), Г.А. Никитин (зав. кафедрой общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии с 1988 г. по 2015 г.), Р.С. Богачев (зав. кафедрой госпитальной терапии с 1995 г. по 2008 г.), Л.С. Хибин, В.Г. Подопригорова.

На кафедре обучались клинические ординаторы и аспиранты, ставшие в дальнейшем преподавателями кафедры: П.И. Подчеко, Е.И. Анохина, И.И. Турскова, О.И. Удвикова, Е.В. Иванишкина; заведующими отделениями Смоленской областной клинической больницы: В.В. Завадкин (зав. кардиологическим отделением), Н.В. Прудникова (зав. пульмонологическим отделением), В.Н. Богданова (зав. отделением функциональной диагностики), А.А. Пакселев (первый заведующий эндоскопическим отделением). Многие ординаторы кафедры продолжили трудовую деятельность в отделениях СОКБ и других лечебных учреждениях, стали высококвалифицированными специалистами.

Проф. Е.И. Зайцева явилась пионером в создании эндоскопической службы в Смоленской области. По её инициативе впервые в Смоленске были введены биопсия слизистой желудка и эндоскопия (отечественным гастроскопом). После получения эндоскопических приборов на основе волоконной оптики она поручила своим молодым сотрудникам Р.С. Богачеву и О.С. Аксенову освоить методику эзофагогастродуоденоскопии. Они не только освоили эту методику, но и внедрили эндоскопическую полипэктомию.

Проф. Е.И. Зайцева принимала участие в создании гастроэнтерологического отделения областной больницы, подготовила для него врачей; создала эндоскопическую службу, которая выделилась в самостоятельное структурное подразделение и в 2017 г. отметила свое тридцатилетие. В 1973 г. проф. Е.И. Зайцева организовала первое в РСФСР областное научное общество гастроэнтерологов, а в 1976 г. – первое в РСФСР областное научное общество врачей-лаборантов [7]. В течение 32 лет Е.И. Зайцева была организатором научно-практических конференций с международным участием, которые до 2004 г. ежегодно проводились в Смоленске, а также пленумов правления Всесоюзного научного общества гастроэнтерологов. Конференции проходили при широком участии гастроэнтерологов всех республик Советского Союза и ведущих гастроэнтерологов страны (академик В.Х. Василенко, Ф.И. Комарова, А.С. Логинова, В.В. Серова, профессоров Г.И. Дорофеева, А.Л. Гребенева, С.И. Рапопорта, З.А. Лемешко, Н.А. Скуя, А.А. Шептулина и других известных проф.ов). Эти конференции сыграли важную роль в развитии отечественной гастроэнтерологии.

На кафедре под руководством Е.И. Зайцевой в разные годы работали: В.В. Тимофеева, Л.Л. Рязанова, П.И. Подчеко, О.В. Кирпанев, Л.А. Тайцель, Л.С. Хибин, Е.И. Анохина, Т.И. Афанасенкова, В.А. Милягин, Г.А. Никитин, Г.Д. Севостьянов, М.Г. Шпунтов, Р.С. Богачев, О.С. Аксенов, В.Г. Подопрigorова, И.И. Турскова, С.К. Васильев, лаб. В.В. Панькина, В.Ф. Кузилина, В.Ф. Лазовская, ст. лаб. А.В. Василенок.



Е.И. Зайцева с сотрудниками кафедры (конец 1970-х гг.)

Под руководством проф. Е.И. Зайцевой были выполнены и успешно защищены 6 докторских и 19 кандидатских диссертаций. Е.И. Зайцева – автор более 200 научных работ, 4 учебных пособий, 7 изобретений, 15 рационализаторских предложений, редактор 27 тематических сборников, посвященных актуальным вопросам гастроэнтерологии и терапии. Будучи высоко эрудированным педагогом, требовательным и талантливым руководителем, замечательным клиницистом и крупным ученым, Е.И. Зайцева заняла достойное место среди лучших представителей

отечественной медицины. В 1992 г. кафедру возглавил её ученик д.м.н., проф. Леонид Семенович Хибин и руководил ею в течение 15 лет (до 2007 г.).



Проф. Л.С. Хибин



Проф. Л.С. Хибин с сотрудниками кафедры (2000-е гг.)

Он окончил Смоленский государственный медицинский институт в 1960 г., работал практическим врачом, обучался в аспирантуре по внутренним болезням на кафедре пропедевтики внутренних болезней СГМИ. В 1969 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Состояние желудка при хронической интоксикации ртутью и марганцем», а в 1989 – докторскую: «Гуморальные механизмы развития хронического гастрита (в аспекте сравнительного анализа с другими поражениями гастродуоденальной зоны)». В период заведования проф. Л.С. Хибин продолжал развитие гастроэнтерологической направленности научных и практических интересов кафедры, принимал участие в подготовке и проведении научно-практических конференций по гастроэнтерологии, возглавлял областное научное общество гастроэнтерологов, был членом правления областного научного общества терапевтов, членом проблемной комиссии по гастроэнтерологии, членом диссертационного совета. Под руководством проф. Л.С. Хибина были подготовлены и проведены первые сертификационные циклы по эндоскопии и гастроэнтерологии для врачей г. Смоленска.

Л.С. Хибин – автор более 200 научных работ, трех изобретений, 12 рационализаторских предложений, 13 учебно-методических пособий. Под его руководством успешно защищены докторская и 4 кандидатские диссертации. Человек высокой эрудиции, необычайной доброжелательности, удивительной скромности и потрясающего оптимизма, он снискал огромное уважение у всех, кому посчастливилось с ним общаться.

В период заведования проф. Л.С. Хибиним на кафедре работали: проф.-консультант Е.И. Зайцева, доц. П.И. Подчеко, И.И. Турскова, ассистент (позже проф.) В.Г. Подопригорова, ассистент (позже доц.) О.И. Удовикова, асс. Е.И. Анохина, О.С. Аксенов, Т.В. Рябушкина, Е.В. Иванишкина, С.К. Васильев, Е.Л. Цепова, В.В. Балуцкий, Е.В. Бычкова, С.В. Волк, лаборант Т.Н. Янковая, ст. лаб. А.В. Василенок. Обучались в клинической ординатуре многие врачи, работающие сейчас в разных лечебных учреждениях. В 2007 г. эстафету руководства кафедрой проф. Л.С. Хибин передал другой ученице Е.И. Зайцевой – проф. Вере Георгиевне Подопригоровой, руководившей кафедрой пропедевтики внутренних болезней по 2012 г.

Вера Георгиевна окончила СГМИ в 1975 г., работала практическим врачом. После окончания клинической ординатуры и аспирантуры по внутренним болезням на кафедре пропедевтики внутренних болезней стала ассистентом кафедры (в 1986 г.). Разносторонние научные интересы В.Г. Подопригоровой были сосредоточены преимущественно на изучении биофизических процессов, протекающих в организме человека при различных патологических состояниях и экзогенных воздействиях, а также на возможности использования препаратов с антиоксидантным действием. В 1991 г. она защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Перекисное окисление липидов в оценке фаз развития и течения язвенной болезни». Продолжив научные исследования, в 1998 г. защитила докторскую диссертацию: «Роль свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы в патогенезе и саногенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, возможности

коррекции антиоксидантами». В 1999 г. она была избрана на должность проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, а в 2000 г. утверждена в учёном звании профессора.



Проф. В.Г. Подопригорова Коллектив кафедры пропедевтики внутренних болезней, 2010 г.

Проф. В.Г. Подопригорова – автор более 200 научных работ, монографии, 5 патентов на изобретение и 10 рационализаторских предложений. Под её руководством были выполнены 2 докторские и 8 кандидатских диссертаций. Вера Георгиевна была активным участником конференций и симпозиумов, проводимых в нашей стране и за рубежом, организатором семи международных научно-практических конференций по проблеме «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». В 2001 г. в СГМА была открыта проблемная научно-исследовательская лаборатория (ПНИЛ) клинической биофизики и антиоксидантной терапии, которую возглавляла проф. В.Г. Подопригорова. На кафедру в этот период пришли новые сотрудники: ассистенты А.А. Бобылев, И.Н. Нанкевич, О.В. Зиновьева.

С 2012 г. кафедрой пропедевтики внутренних болезней заведует доктор медицинских наук, доц. Елена Владимировна Иванишкина, которая уделяет большое внимание совершенствованию учебно-методической работы и научным исследованиям, продолжая традиции и научные направления своих учителей. Под руководством Елены Владимировны подготовлено и опубликовано 10 учебных пособий. Она – автор более 150 научных работ, изобретения и рационализаторского предложения.

На кафедре продолжается научно-исследовательская работа по изучению свободно-радикальных процессов при патологических состояниях в клинике внутренних болезней. В 2017 г. молодые ученые и студенты представили сообщения по результатам исследований на международных симпозиумах в Варшаве, Берлине и Гродно. В 2015 г. коллектив кафедры награжден двумя дипломами: за 2 место в конкурсе «Лучшая клиническая кафедра» по итогам образовательной деятельности за 2013-2014 уч. г.» и за 3 место в конкурсе «Лучшая клиническая кафедра» по итогам образовательной деятельности за 2009-2014 уч. гг.

В настоящее время на кафедре пропедевтики внутренних болезней обучаются студенты 4 факультетов: лечебного, иностранных учащихся, фармацевтического, факультета медико-биологического и гуманитарного образования. Их подготовкой занимаются д.м.н. доц. Е.В. Иванишкина; к.м.н. доц. О.И. Удовикова, Е.Л. Цепова; к.м.н. асс. С.В. Волк, И.Н. Нанкевич; асс. Т.А. Осипенкова, О.В. Ноздрачев, В.Н. Диденко, вопросами делопроизводства занимается ст. лаборант В.В. Денисова. На кафедре продолжают трудиться опытейшие преподаватели – проф. Л.С. Хибин и доц. П.И. Подчеко, подготовившие не одно поколение врачей, передающие свой богатый педагогический опыт молодым преподавателям. П.И. Подчеко был дважды признан лучшим преподавателем клинических кафедр с вручением знака «Астерия» в 2007 г. и диплома в 2015 г.

В целом, за весь период деятельности сотрудниками кафедры опубликовано более 2700 работ, представлено более 1300 докладов на конференциях, симпозиумах и съездах. Издано 34 сборника научных трудов, более 50 учебных и учебно-методических пособий. Проведено более 40 научно-практических конференций с международным участием. Кафедра стала пионером внедрения на Смоленщине эндоскопии, полипэктомии, тепловидения, новых лекарственных препаратов и

лучевых методов лечения. В течение многих лет клинической базой кафедры являются гастроэнтерологическое и пульмонологическое отделения областной клинической больницы. Коллектив кафедры работает в тесном сотрудничестве с врачами этих отделений.



Сотрудники кафедры пропедевтики внутренних болезней (январь 2017 г.)

Встречая 95-летие со дня образования кафедры и продолжая традиции своих учителей, сотрудники кафедры пропедевтики внутренних болезней СГМУ вносят большой вклад в подготовку и воспитание будущих врачей, прилагают усилия для успешной педагогической, научной и лечебной деятельности.

Литература (references)

1. Нагорная С.В. История становления терапевтических кафедр Смоленской государственной медицинской академии (1920-1930 гг.). – Смоленск, 2009. – 204 с. [Nagornaja S. V. *Istorija stanovlenija terapevticheskikh kafedr Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii (1920-1930 gg.)* The history of the formation the therapeutic departments in the Smolensk State Medical Academy (1920-1930). – Smolensk, 2009. – 204 p. (in Russian)]
2. Нагорная С.В., Удовикова О.И., Остапенко В.М. и др. Георгий Алексеевич Колосов: научная, педагогическая и врачебная деятельность // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – №4. – С. 85-90. [Nagornaja S.V., Udovikova O.I., Ostapenko V.M. i dr. *Georgij Alekseevich Kolosov: nauchnaja, pedagogičeskaja i vračebnaja deatelnost' // Izvestija Rossijskoj VoЕННО-medicinskoj akademii*. Izvestia of the Russian Military Medical Academy. – 2016. – N4. – P. 85-90. (in Russian)]
3. Смоленский государственный университет имени Октябрьской революции. Медицинский факультет. К пятилетию со дня основания. 1920-1925. – Смоленск, 1925. – 136 с. [*Smolenskij gosudarstvennyj universitet imeni Oktjabr'skoj revoljucii. Medicinskij fakul'tet. K pjatiletiju so dnja osnovanija. 1920-1925*. Smolensk State University in honor of October revolution. The medical faculty. To the fifth anniversary of the founding. 1920-1925. – Smolensk, 1925. – 136 p. (in Russian)]
4. Смоленский государственный медицинский институт (1920-1970). Исторический очерк /Под общей ред. Г.М. Старикова. – 2-ое изд., перераб. и доп. – Смоленск, 1970. – 387 с. [*Smolenskij gosudarstvennyj medicinskij institut (1920-1970). Istoricheskij ocherk / Pod obshhej red. G.M. Starikova*. 2-oe izd., pererab. i dop. Smolensk State Medical Institute (1920-1970) / Ed. G.M. Starikov. Historical essay. – Smolensk, 1970. – 387 p. (in Russian)]
5. Удовикова О.И., Иванишкина Е.В., Хибин Л.С. Проф. Александр Николаевич Иванов: страницы жизни (к 140-летию со дня рождения) // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко: материалы международной научной конференции «Сточиковские чтения». [Udovikova O.I., Ivanishkina E.V., Hibin L.S. *Bjulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshhestvennogo zdorov'ja im. N.A. Semashko: materialy mezhdunarodnoj nauchnoj*

- konferencii «Stochikovskie chtenija»*. Вjulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshhestvennogo zdorov'ja im. N. A. Semashko: materialy mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii «Stochikovskie chtenija». Professor Alexander Nikolaevich Ivanov: pages of life (dedicated to 140-th birth anniversary)// The Bulletin of National research Institute of public health in honor of N. Semashko: materials of the international scientific conference “Stochikowski readings”. – Moscow, 2016. – N2. – P. 372–374. (in Russian)]
6. Удовикова О.И., Нагорная С.В., Коровин А.Е. и др. Проф. А.Н. Иванов: перелистывая страницы истории // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – №3. – С. 57– 64. Udovikova O.I., Nagornaja S.V., Korovin A.E. i dr. *Izvestija Rossijskoj Voенno-medicinskoj akademii*. Izvestia of the Russian Military Medical Academy. – 2016. – N3. – P. 57-64. (in Russian)]
7. Хибин Л.С., Удовикова О.И., Иванишкина Е.В. Вспоминая учителя (к 95-летию со дня рождения проф. Елены Ивановны Зайцевой) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №4. – С. 168-170. [Hibin L.S., Udovikova O.I., Ivanishkina E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2016. –V.15, N4. – p. 168-170. (in Russian)]

Информация об авторах

Удовикова Ольга Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: udovickova.olga@yandex.ru

Иванишкина Елена Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena_ivanishkina@mail.ru

Хибин Леонид Семенович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena_ivanishkina@mail.ru

Гапонов Дмитрий Олегович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dio.32@yandex.ru

Жукова Ирина Александровна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena_ivanishkina@mail.ru

ПРОФЕССОР ЛЕОНИД СЕМЕНОВИЧ ХИБИН
(к 80-летию со дня рождения)

PROFESSOR LEONID SEMENOVICH HIBIN
(to the 80th anniversary)



Проф. Л.С. Хибин

В мае 2017 г. исполнилось 80 лет профессору Смоленского государственного медицинского университета Леониду Семёновичу Хибину. За его плечами интересная, временами очень трудная, жизнь.

Леонид Семёнович родился в 1937 г. в г. Людиново Западной области (в настоящее время Калужской) в семье медицинских работников. Его отец, Семён Феофанович Хибин, был талантливым хирургом, ещё в довоенные годы выполнил 500 оперативных вмешательств без единого осложнения, в январе 1938 г. был мобилизован в армию, работал хирургом в военном госпитале г. Слуцка, где семья и встретила войну в июне 1941 г. Маму, Евгению Демьяновну, с сыновьями (Анатолием и Леонидом) эвакуировали в Пензенскую область (с. Мокшан), где они проживали до мая 1944 г. Отец оставался работать в госпитале, погиб в 1942 г.

В детские и юношеские годы профессора Л.С. Хибина, совпавшие с тяжелым военным и послевоенным временем, было много лишений, но он твердо решил посвятить себя медицине. После окончания средней школы в 1954 г. Л.С. Хибин поступил в Смоленский государственный медицинский институт. Завершив обучение в 1960 г., поехал по распределению в Горно-Алтайскую автономную область, был назначен районным терапевтом в село Усть-Кан. Работать приходилось в сложных условиях: заниматься не только терапевтическими больными, но и ассистировать во время оперативных вмешательств, в экстренных ситуациях оперировать самостоятельно (дважды проводил аппендэктомию); оказывать помощь гинекологическим больным, особенно при выкидышах, когда требовалась быстрая остановка кровотечения; проводить судебно-медицинские вскрытия. Приобретая бесценный врачебный опыт, через 3 года (в 1963 г.) Леонид Семёнович вернулся на Смоленщину, в течение двух последующих лет был врачом-профпатологом в Смоленской областной клинической больнице.

В 1965 г. Л.С. Хибин поступил в аспирантуру по внутренним болезням на кафедру пропедевтики внутренних болезней СГМИ и в 1969 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Состояние желудка при хронической интоксикации ртутью и марганцем». Научным руководителем Л.С. Хибина была профессор Е.И. Зайцева, с которой он работал в течение 42 лет. В дальнейшем Л.С. Хибин продолжил научные исследования в области гастроэнтерологии,

успешно сочетая их с педагогической и врачебной деятельностью. Результатом многолетнего труда стала докторская диссертация на тему: «Гуморальные механизмы развития хронического гастрита (в аспекте сравнительного анализа с другими поражениями гастродуоденальной зоны)», защищённая в 1989 г.

Большая часть трудовой жизни Л.С. Хибина связана со Смоленским государственным медицинским институтом (ныне университетом) и Смоленской областной клинической больницей. Леонид Семёнович прошел путь от ассистента до профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведовал кафедрой на протяжении 15 лет (с 1992 по 2007 гг.). В этот период профессор Л.С. Хибин продолжал развитие гастроэнтерологической направленности научных и практических интересов кафедры, принимал участие в подготовке и проведении научно-практических конференций по гастроэнтерологии, возглавлял областное научное общество гастроэнтерологов, был членом правления Смоленского научного общества терапевтов, членом проблемной комиссии по гастроэнтерологии, членом диссертационного совета. Под руководством профессора Л.С. Хибина были подготовлены и проведены первые сертификационные циклы по эндоскопии и гастроэнтерологии для врачей г. Смоленска. В период его руководства в коллективе всегда царил обстановка доброжелательности и комфорта.

Л.С. Хибин – автор более 200 научных работ, трех изобретений, 12 рационализаторских предложений, 13 учебно-методических пособий. Под его руководством успешно защищены докторская и 4 кандидатские диссертации.

Профессор Л.С. Хибин продолжает активно работать на кафедре, читая лекции студентам и проводя практические занятия, консультируя врачей в разных отделениях областной больницы. Под руководством Л.С. Хибина в рамках студенческого научного общества выполняются и ежегодно представляются на студенческих научных конференциях прекрасные сообщения по истории медицины и различным вопросам терапии. Профессор Л.С. Хибин передаёт свой богатый педагогический опыт молодым преподавателям, помогая им при разработке учебно-методических материалов и при подготовке лекций.

Профессор Л.С. Хибин – опытнейший клиницист и великолепный диагност. Отдельным больным после расспроса и физического исследования он выставлял диагноз узелкового полиартериита, который впоследствии подтверждался гистологически, иногда лишь при аутопсии.

Л.С. Хибин относится к редкой категории людей, которые не помнят зла, отвечают всем только добром. Он никогда и никому не отказал в помощи. Человек высокой эрудиции, удивительной доброты, необычайной скромности и порядочности, прекрасный семьянин. Коммуникабельность, доброжелательность в общении с людьми и высокий профессионализм профессора Л.С. Хибина восхищают сотрудников, врачей, студентов – всех, кому посчастливилось работать и общаться с этим прекрасным человеком. За годы служения медицине Леонид Семёнович Хибин спас немало человеческих жизней, воспитал немало прекрасных врачей и сейчас продолжает честно выполнять свой профессиональный долг.

Коллектив кафедры желает Леониду Семеновичу крепкого здоровья, бодрости духа, дальнейших творческих успехов.

О.И. Удovicова, Е.В. Иванишкина