



Вестник

Башкирского государственного медицинского университета

сетевое издание

ISSN 2309-7183



№4, 2017

vestnikbgmu.ru

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Вестник

Башкирского государственного медицинского университета

сетевое издание

№4, 2017 г.

Редакционная коллегия:

Главный редактор: чл.-корр. РАН, проф. Павлов В.Н. – ректор Башкирского государственного медицинского университета (Уфа)

Зам. главного редактора: проф. Нартайлаков М.А. (Уфа)

Члены редакционной коллегии: проф. Катаев В.А. (Уфа); проф. Ахмадеева Л.Р. (Уфа); доц. Цыглин А.А. (Уфа); проф. Галимов О.В. (Уфа); проф. Загидуллин Н.Ш. (Уфа); проф. Малиевский В.А. (Уфа); доц. Стрижков А.Е. (Уфа); проф. Еникеев Д.А. (Уфа); доц. Гончаров А.В. (Уфа); проф. Мавзютов А.Р. (Уфа); проф. Гильманов А.Ж. (Уфа); проф. Минасов Б.Ш. (Уфа); проф. Викторова Т.В. (Уфа); проф. Валишин Д.А. (Уфа); проф. Сахаутдинова И.В. (Уфа); проф. Садритдинов М.А. (Уфа); проф. Новикова Л.Б. (Уфа); проф. Верзакова И.В. (Уфа); проф. Моругова Т.В. (Уфа); проф. Гильмутдинова Л.Т. (Уфа).

Редакционный совет:

Чл.-корр. РАН, проф. Тимербулатов В.М. (Уфа), проф. Бакиров А.А. (Уфа), проф. Ганцев Ш.Х. (Уфа), доц. Шебаев Г.А. (Уфа), проф. Мулдашев Э.Р. (Уфа), проф. Викторов В.В. (Уфа), проф. Кубышкин В.А. (Москва), проф. Гальперин Э.И. (Москва), проф. Вишневский В.А. (Москва), чл.-корр. РАМН, проф. Аляев Ю.Г. (Москва), чл.-корр. РАМН, проф. Чучалин А.Г. (Москва), чл.-корр. РАМН, проф. Долгушин И.И. (Челябинск), чл.-корр. РАМН, проф. Котельников Г.П. (Самара), проф. Созинов А.С. (Казань).

Состав редакции сетевого издания «Вестник Башкирского государственного медицинского университета»: зав. редакцией – к.м.н. Кашаев М.Ш.

ответственный секретарь – к.м.н. Рыбалко Д.Ю.

научный редактор – к.фарм.н. Файзуллина Р.Р.

технический редактор – к.м.н. Насибуллин И.М.

художественный редактор – доц. Захарченко В.Д.

технический секретарь редакции - Зиятдинов Р.Р.

корректор – Брагина Н.А.

корректор-переводчик – к.ф.н. Майорова О.А.

ЗАРЕГИСТРИРОВАН В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ СВЯЗИ, ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ 26.07.2013, НОМЕР СВИДЕТЕЛЬСТВА ЭЛ № ФС 77 - 54905.

ОГЛАВЛЕНИЕ

АХМАДЕЕВА Г.Н., САИТГАРЕЕВА А.Р., НИЗАМОВ Р.А., БАЙТИМЕРОВ А.Р., ТАЮПОВА Г.Н., МАГЖАНОВ Р.В.

МУЛЬТИСИСТЕМНАЯ АТРОФИЯ: ОБЗОР И СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ..... 4

БОЙКО В.В., СИЗЫЙ М.Ю., МАКАРОВ В.В., ШЕВЧЕНКО А.Н., ЛЫХМАН В.Н., А.С. ОЛЕФИР., А.А. ТАЛАХАН

ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ РАНЕНИЯХ ОРГАНОВ ШЕИ..... 15

А. В. ВАРДАНЯН, К. В. КАРАПЕТЯН, М. Б. АЛИЕВА

СООТНОШЕНИЕ ВООЗБУДИТЕЛЬНЫХ И ДЕПРЕССОРНЫХ ПОСТСТИМУЛЬНЫХ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НЕЙРОНАХ АМИГДАЛЫ ПРИ АКТИВАЦИИ ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРЫ (ЭК) И ГИППОКАМПА (Г) НА МОДЕЛИ БА И В УСЛОВИЯХ ПРОТЕКЦИИ ГАЛАРМИНОМ, В СРАВНЕНИИ С НОРМОЙ..... 21

А.Р. ВОСКАНЯН, Ф.С. АЮПОВА, С.Н. АЛЕКСЕЕНКО, В.Я. ЗОБЕНКО

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ДЕТЕЙ Г.АПШЕРОНСКА И СТАНИЦЫ КРЫЛОВСКОЙ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ОСМОТРА..... 35

И.С. ВОЛОШИНА

ОЦЕНКА ИЗМЕНЧИВОСТИ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФОРМЫ СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКОВ КРЫС МЕТОДОМ ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ МОРФОМЕТРИИ 44

ГИМАЗИЕВ Д.Р., БАЙКОВ Д.Э., НУРИАХМЕТОВ Р.Р., КУДРЯШОВ В.В., КИМ Д.А.

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ..... 51

М. А. ДАНИЕЛЯН, С. Г. САРКИСЯН

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЯДРЕ СОЛИТАРНОГО ТРАКТА КРЫС ПОСЛЕ ЛАБИРИНТЭКТОМИИ В КОМПЛЕКСЕ С ВИБРАЦИЕЙ 60

Е. М. ЖУКОВА, Е. Ю. КОРШИКОВА, Л. Н. ВАСИЛЬЕВА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ 67

С.П. ИВАНОВ, Ф.Г. БИКТАШЕВА, Д.Р. ИСЕЕВА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСКУТАННОГО НАДВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПО ИШЕМИЧЕСКОМУ ТИПУ..... 71

В.С. ПАНТЕЛЕЕВ, Р.Р. ИШТУКОВ

**МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОЛЛАГЕНА С СЕЛЕКТИВНЫМ АНГИОТРОПНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ
ПРИ НЕСФОРМИРОВАННЫХ ДУОДЕНАЛЬНЫХ И ВЫСОКИХ ТОНКОКИШЕЧНЫХ СВИЩАХ 75**

Д.В. ПИСАНЕНКО, С.В. КОНОНОВА, Н.Н. ЧЕСНОКОВА, О.В. РУИНА

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАЦИОНАЛЬНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
МЕТОДОМ ЗАТРАТЫ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ УРОЛОГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ 79**

Р.Р. ХАБИБУЛЛИНА, Г.Р. ЕНИКЕЕВА

**ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА И ТЕЧЕНИЯ АНТИСИНТЕТАЗНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНОЙ
ДЕРМАТОМИОЗИТОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 85**

Р.Р. ХАБИБУЛЛИНА, Г.Р. ЕНИКЕЕВА

ЛЕФЛУНОМИД В БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ..... 92

Ю.В. ШИКОВА, В.А. ЛИХОДЕД, А.В. БРАЖЕНКО, З.Р. ИШМАКОВА

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК С
МЕТРОНИДАЗОЛОМ..... 103**

ШИКОВА Ю.В., ЛИХОДЕД В.А., ИШМАКОВА З.Р., БРАЖЕНКО А.В.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЛАЗНОГО КАРАНДАША С МЕТРОНИДАЗОЛОМ 107

СВЕДЕНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ..... 111

УДК 616.8-091.817:543.429.23

©Ахмадеева Г.Н., Сaitгареева А.Р., Низамов Р.А., Байтимеров А.Р., Таюпова Г.Н.,
Магжанов Р.В., 2017

**АХМАДЕЕВА Г.Н.¹, САИТГАРЕЕВА А.Р.¹, НИЗАМОВ Р.А.², БАЙТИМЕРОВ А.Р.^{1,2},
ТАЮПОВА Г.Н.¹, МАГЖАНОВ Р.В.^{1,3}**

МУЛЬТИСИСТЕМНАЯ АТРОФИЯ: ОБЗОР И СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

¹Республиканский консультативно-диагностический центр экстрапирамидной
патологии и ботулинотерапии ООО «НМХ «Медстандарт», г. Уфа

²Медицинский диагностический центр «МРТ Стандарт», г. Уфа

³Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Резюме: Рассмотрены вопросы этиопатогенеза и клинические особенности
мультисистемной атрофии (МСА). Приведены современные диагностические критерии.
Описан клинический случай стриатонигрального варианта МСА с редкой картиной
лейкодистрофии на магнитно-резонансной томографии.

Ключевые слова: мультисистемная атрофия, стриатонигральный вариант,
магнитно-резонансная терапия, лейкодистрофия.

**AHMADEEVA G.N.¹, SAITGAREEVA A.R.¹, NIZAMOV R.A.², BATITIMEROV A.R.^{1,2},
TAYUPOVA G.N.¹, MAGZHANOV R.V.^{1,3}**

MULTISYSTEM ATROPHY: REVIEW AND OWN CLINICAL CASE

¹Republican Consultative and Diagnostic Center for Extraparal Pathology and
Botulinotherapy of ООО "NMH" Medstandard ", Ufa

²Medical diagnostic center «MRT Standard», Ufa

³Bashkir State Medical University, Ufa

Summary. The questions of etiopathogenesis and clinical features of multisystem atrophy
(MSA) are considered. Modern diagnostic criteria are given. The clinical case of the striatonic
variant of MSA with a rare picture of leukodystrophy in magnetic resonance imaging is described.

Keywords: multiple system atrophy, striatonigral variant, magnetic resonance therapy,
leukodystrophy.

Введение: Мультисистемная атрофия (МСА) относится к группе тяжелых
нейродегенеративных заболеваний (группа альфа-синуклеинопатий), включающей в себя
также болезнь Паркинсона (БП) и деменцию с тельцами Леви. МСА объединяет в себе три
клинических варианта: оливопонтocerebellarный [5], стриатонигральный [1] и синдром

Шая-Дрейжера [31], различающиеся между собой сочетанием паркинсонизма, мозжечковой атаксии, пирамидного синдрома и вегетативной недостаточности различной степени выраженности [42].

Заболевание манифестирует, как правило, в возрасте 50-60 лет; им чаще страдают мужчины [28; 35; 39]. Прогноз при МСА более неблагоприятный, чем при болезни Паркинсона: средняя длительность заболевания составляет 8 лет после манифестации первых клинических признаков [26; 43]. Считается, что плохими прогностическими признаками являются: женский пол, более поздний дебют, стриатонигральный вариант, раннее развитие вегетативной и постуральной недостаточности, дисфагии [36; 43]. Выявлены этнотерриториальные различия в распространенности: стриатонигральный (паркинсонический) вариант преобладает у европейцев [43] и северо-американцев [26], в то время как оливопонтocerebellарный (мозжечковый) чаще встречается у японцев [41].

МСА в настоящее время считается спорадическим заболеванием; однако в зарубежной литературе нами найдено несколько исследований, выявивших основной генетический компонент МСА [11; 44], например, было высказано предположение, что определенные полиморфизмы гена альфа-синуклеина (SNCA) могут быть связаны с повышенным риском развития МСА среди европейцев [19].

Мультисистемная атрофия обычно дебютирует с вегетативных симптомов: первыми проявлениями вегетативной недостаточности часто являются нарушения мочеиспускания (недержание и/или задержка мочи), а у мужчин, как правило, этому предшествует эректильная дисфункция [17; 18; 41]. К другим проявлениям вегетативной недостаточности при МСА относятся сниженное потоотделение и запоры. Позже присоединяются постуральные и двигательные нарушения [17; 18; 41]. При мозжечковом варианте МСА наиболее распространенными двигательными симптомами являются атактическая походка, дизартрия, атаксия конечностей и нистагм [13], а также другие глазодвигательные нарушения (дисметрия саккад и др.) [9]. Синдром паркинсонизма при МСА, как правило, преимущественно характеризуется акинетико-ригидным синдромом; реже отмечается нерегулярный постуральный и/или кинетический тремор пальцев рук. Классическими проявлениями пирамидного синдрома при МСА являются патологический рефлекс Бабинского и общее оживление сухожильных рефлексов.

Нередко при мультисистемной атрофии встречаются дистонические феномены: краниоцервикальная дистония (особенно антеколлис), почти всегда приводящая к камптокормии и синдрому пизанской башни; фокальные дистонии лица и конечностей, а также дистония абдукторов гортани, приводящая к стридору. Стридор обычно появляется

на поздних стадиях заболевания и является возможной причиной внезапной смерти [16]. Нарушения микроциркуляции у пациентов с МСА приводят к синдрому Рейно [2]. Tison и его коллеги [37] сообщили, что около 30% пациентов с МСА испытывают боль, при этом наиболее распространенной формой является скелетно-мышечная боль, а затем - боль при дистонии.

Практически у всех пациентов с МСА развиваются расстройства REM-фазы сна: у них отмечаются бурные движения конечностями, вскрикивания во время сна, а также кошмарные сновидения, обычно улучшающиеся с прогрессированием заболевания [15]. Также при мозжечковом варианте МСА в 25% случаев отмечается повышенная дневная сонливость [23; 30]. Многими авторами описаны когнитивные нарушения [34]. Наконец, такие нейропсихологические нарушения как депрессия [34], тревога [3], насильственный смех и плач [24] отмечаются у пациентов с МСА чаще, чем в популяции в целом.

Существующие диагностические критерии мультисистемной атрофии были пересмотрены (2007 г., Бостон, штат Массачусетс): новые критерии сохраняют диагностические категории заболевания с делением на МСА с преобладанием синдрома паркинсонизма и МСА с преобладанием мозжечковой атаксии (MSA-P и MSA-C, соответственно, в зарубежной литературе) [9]. Также сохраняются обозначения определенного, вероятного и возможного диагноза МСА. «Определенная» МСА требует нейропатологического подтверждения на аутопсии.

«Вероятная» МСА предполагает спорадический, прогрессирующий характер заболевания во взрослом возрасте, включая определенные симптомы вегетативной недостаточности (нарушения мочеиспускания и эректильная дисфункция, или выраженная ортостатическая гипотензия) или мозжечковую атаксию и синдром паркинсонизма, плохо отвечающий на лечение леводопой.

Диагноз «возможная МСА» включает в себя наличие нескольких признаков из следующих: спорадический и прогрессирующий характер заболевания во взрослом возрасте, включая синдром паркинсонизма или мозжечковую атаксию, плюс минимум одно вегетативное расстройство (нарушение мочеиспускания, или эректильная дисфункция, или выраженная ортостатическая гипотензия), плюс один из дополнительных признаков.

Дополнительные признаки: симптом Бабинского (с оживлением сухожильных рефлексов); стридор; быстро прогрессирующий паркинсонизм; плохой ответ на леводопу; постуральная неустойчивость в первые три года заболевания; атактическая походка, мозжечковая дизартрия или мозжечковые глазодвигательные нарушения; дисфагия в первые пять лет заболевания;

Помимо клинического и неврологического осмотра дополнительную информацию врачу-неврологу дают нейровизуализационные методы диагностики, в первую очередь, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. К изменениям, специфичным для мультисистемной атрофии, относятся: атрофия ствола мозга (мост с расширением передней цистерны моста, мостомозжечковых цистерн, IV желудочка), полушарий, червя мозжечка и всех его ножек. Характер атрофических изменений той или иной области головного мозга коррелирует с клинической картиной заболевания у конкретного пациента (оливопонтocerebellарный или стриатонигральный вариант МСА). У части пациентов с МСА (60-80%) в T2-режиме обнаруживается область двустороннего снижения интенсивности сигнала от заднелатеральных отделов скорлупы, связанная с накоплением железа, в результате чего интенсивность МР-сигнала от скорлупы сравнивается с интенсивностью сигнала от бледного шара, где концентрация железа высока в норме [20]. У небольшого числа пациентов в T2-режиме и режиме протонной плотности выявляется односторонняя или двусторонняя узкая щелевидная зона гиперинтенсивного МР-сигнала по наружному краю скорлупы. Это более специфичный для МСА (особенно для стриатонигрального варианта) нейровизуализационный признак, чем описанный выше. Выраженность гиперинтенсивной полосы коррелирует с выраженностью акинетико-ригидного синдрома при МСА. Примерно у половины пациентов обнаруживается также повышение сигнала от передних отделов бледного шара в T1-режиме. У пациентов с оливопонтocerebellарным вариантом МСА выявляется повышение интенсивности сигнала от основания моста и средних ножек мозжечка в режиме T2, отражающее дегенерацию ядер моста и понтocerebellарных волокон, следующих через среднюю ножку мозжечка (симптом креста) [29].

К нейровизуализационным методам диагностики также относятся позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой, выявляющая сниженный метаболизм мозжечка, скорлупы, ствола мозга и однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позволяющая определить пресинаптическую нигростриальную дофаминергическую денервацию.

Специфическое лечение при МСА может быть направлено на следующие основные точки патогенеза заболевания: патологическое накопление белка α -синуклеина, активация микроглии и нейровоспалительного ответа, олигодендроглиальная дисфункция и апоптоз. Большинство доклинических исследований, изучающих эффективность различных методов терапии МСА, подтверждают целесообразность указанных выше целей. Однако в клинических условиях те же самые терапевтические подходы оказываются недостаточными:

так, для лечения МСА не доказана эффективность рилузола [4], солей лития [27], рифампицина [22], разагилина [25], миноциклина [6], флуоксетина [38], рекомбинантного фактора роста человека [12]. Различия между результатами возникают во многом из-за того, что клинически диагноз МСА становится очевидным только после того, как становится очевидным характерный комплекс двигательных и недвигательных нарушений. Всего в одном исследовании (как в доклинической, так и в клинической части) было показано улучшение двигательной активности и уменьшение дизартрии у 20 пациентов с МСА в течение двух недель лечения 30 мг пароксетина [7]. Поэтому при МСА на первый план в лечении выходит симптоматическая терапия. В частности, при выраженном паркинсоническом синдроме в половине случаев положительным эффектом обладает леводопа, однако, эффект часто носит временный характер. Поэтому ответ на пробную леводопа-терапию (леводопа-тест) необходимо оценивать в течение не менее трех месяцев с постепенным увеличением суточной дозы до максимально переносимой (в среднем до 2000 мг в сутки). У части пациентов с течением времени возникают леводопа-индуцированные дискинезии [45]. Доказанного эффективного лечения мозжечковой атаксии в настоящее время нет.

Клинический случай. Пациентка Н., 1952 г.р., начала отмечать скованность правой руки с 2010 года (в возрасте 58 лет). По месту жительства прошла курс терапии по поводу шейного остеохондроза и правостороннего плечелопаточного периартрита. Несмотря на лечение, скованность руки не уменьшилась, а через год присоединилось дрожание пальцев по типу «счета монет». Была направлена в 2011 г. к неврологу-паркинсологу в Республиканскую клиническую больницу им. Г.Г. Куватова. Жалобами на момент осмотра были: общая скованность, замедленность движений (больше в правой руке и ноге), дрожание пальцев правой руки, усиливающееся при волнении, неустойчивость при ходьбе (особенно при поворотах). Наследственный анамнез по экстрапирамидной патологии не отягощен. Соматический статус: Общее состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Дыхание везикулярное, не затруднено. ЧД 17 в мин. АД=130/80 мм рт. ст. ЧСС=73 уд/мин. Язык чистый. Живот мягкий. Стул с запорами; мочеиспускание не нарушено. Неврологический статус: Объем движений глазных яблок полный. Легкая гипомимия, лицо симметричное. Микрофония. Язык по средней линии. Общая гипо- и брадикинезия. Умеренный гипертонус по экстрапирамидному типу (больше справа). Сухожильные рефлексы симметрично повышены, с расширением рефлексогенных зон, патологические не выявляются. Сила мышц 5 баллов в руках и ногах. Тремор покоя в правой кисти. Пробы с повторными движениями выполняет справа медленнее и с уменьшением

амплитуды. Постурально устойчива (проба Тевенара отрицательна). Затруднение инициации ходьбы. Походка шаркающая, с уменьшением длины шага. Умеренный ахейрокинез обеих рук (больше справа). Координаторные пробы выполняет точно. Оценка по III UPDRS 18 баллов. Нейропсихологическое тестирование: тест рисования часов выполняет правильно; Монреальская шкала оценки когнитивных функций: 26 баллов. В связи с наличием синдрома паркинсонизма с асимметричным дебютом и отсутствием симптомов, исключающих болезнь Паркинсона, выставлен диагноз: Более вероятная болезнь Паркинсона, ригидно-дрожательная форма, преимущественно в правых конечностях, стадия 2,5 по Хен-Яру. Рекомендовано: 1) МРТ головного мозга; 2) расширенный леводопатест; 3) повторный прием через 1,5-2 мес.

Повторный прием (через 2 месяца). Отмечает положительный эффект накома в виде уменьшения дрожания пальцев, скованности в правой руке и общего улучшения состояния. Ввиду невозможности проведения МРТ по месту жительства проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга. Результаты КТ головного мозга: неспецифические КТ-признаки дисциркуляторной энцефалопатии (КТ-данных за ишемию, внутричерепную гематому не выявлено). С учетом положительного эффекта леводопы суждение о диагнозе остается прежним. Рекомендовано: 1) проноран (по схеме с постепенным увеличением дозы до 150 мг/сут); 2) через один месяц - ПК-Мерц (по схеме с постепенным увеличением дозы до 300 мг/сут); 4) ЛФК, массаж.

Через два года, ввиду усиления двигательных симптомов (возникли эпизоды падения назад), к лечению был добавлен мадопар в дозе 125 мг x 2 раза в день (отчего возникала рвота); мадопар был заменен на синдопу (125 мг x 2 раза в день). Падения стали реже (с преимущественной направленностью вперед), тремор значительно уменьшился, возникли эпизоды снижения артериального давления (помогали немедикаментозные методы). Установлена вторая группа инвалидности.

Через пять лет от возникновения первых симптомов (в 2015 г.) впервые стала отмечать «судороги языка и горла», трудности с дыханием («резкие вдохи»), ухудшение артикуляции речи, снижение памяти; частота падений увеличилась. На момент осмотра: синдром паркинсонизма (преимущественно акинетико-ригидный синдром), постуральная неустойчивость, двусторонняя пирамидная недостаточность (в виде оживления сухожильных рефлексов), дизартрия, дыхательный стрidor, вегетативная недостаточность (гипотензия, запоры). С подозрением на мультисистемную атрофию пациентка отправлена на проведение магнитно-резонансной томографии, где выявлены

характерные для стриатонигрального варианта мультисистемной атрофии изменения (рис. 1).

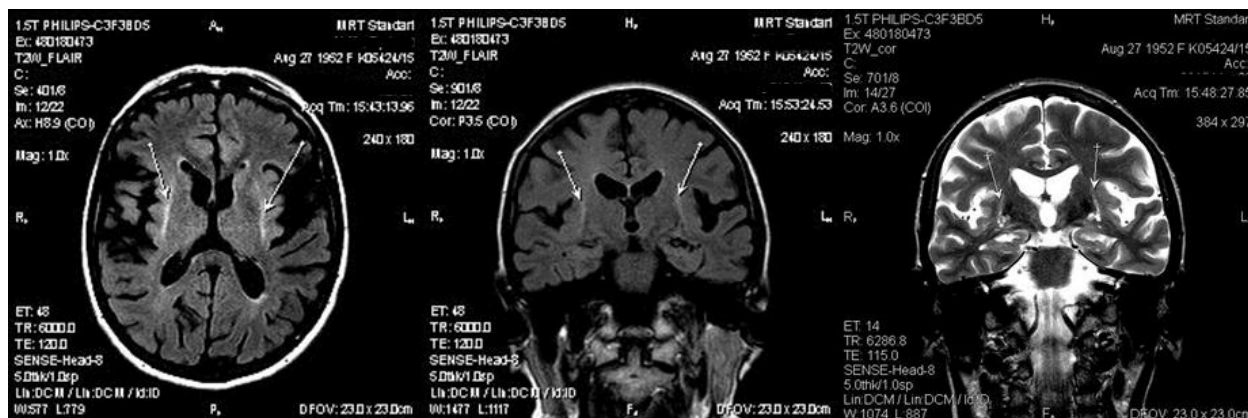


Рисунок 1. Результаты МРТ пациентки Н.: Снижение интенсивности сигнала от скорлупы с гиперинтенсивной полоской по краю скорлупы на аксиальном и коронарном T2-FLAIR и коронарном T2-взвешенном изображениях (что характерно для стриатонигрального варианта мультисистемной атрофии).

Пациентка с диагнозом «Мультисистемная атрофия (стриатонигральный вариант), акинетико-ригидный синдром с выраженной постуральной неустойчивостью, дизартрия, умеренная пирамидная и вегетативная недостаточность, дыхательный стрidor» направлена на стационарное лечение по месту жительства. В стационарных условиях: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ – в пределах возрастной нормы. ЭЭГ – локальная патологическая активность в виде заостренных альфа-волн в затылочно-задневисочных областях; снижение порога судорожной готовности. УЗДС МАГ – нестенозирующий атеросклероз ветвей дуги аорты.

В стационаре отмечались неоднократные эпизоды дыхательного стридора, купируемого внутривенными инъекциями реланиума; пероральное применение клоназепама не приносило ожидаемой пользы. От проведения трахеотомии с установкой стомы пациентка отказалась. Через четыре месяца после появления первых симптомов стридорозного дыхания пациентка скончалась дома во сне. Предполагаемая причина смерти – апноэ во сне.

Обсуждение: До 70% пациентов с МСА отмечают расстройства сна, включая фрагментированный сон, бессонницу, расстройства REM-фазы сна, синдром обструктивного апноэ во сне и ночной стридор [10]. Среди этих расстройств сна ночной стридор имеет особое значение, так как его развитие связано с уменьшением продолжительности жизни [21; 33]. Стридор легко узнаваем: это суровый и напряженный пронзительный звук, возникающий чаще на вдохе (однако возможен стридор при выдохе, или двухфазный

стридор) [40]. Развитию ночного стридора способствует ранний паралич голосовых связок [33]. Теоретически оправданным методом лечения апноэ во сне и ночного стридора могут быть неинвазивная вентиляция легких (с помощью аппаратов BiPAP, создающих двухуровневое положительное давление в дыхательных путях), а также раннее проведение трахеотомии и установка стомы [8; 14; 32], что, однако, не всегда является возможным ввиду инвазивности и экономической затратности процедур.

Заключение. Таким образом, наблюдение пациентов с любыми экстрапирамидными нарушениями целесообразно проводить в специализированных центрах с применением широкого спектра методов диагностики: клиничко-неврологический осмотр, измерение основных физиологических показателей, ознакомление с медицинской документацией (в т.ч. результатами рутинных методов обследования), использование специальных шкал и опросников при условии наличия достаточного времени. Большое значение имеет динамическое наблюдение за пациентом и ответом на терапию. Если у пациента с предполагаемым диагнозом «болезнь Паркинсона» и хорошо выраженным ответом на леводопа-терапию через некоторое время появляются симптомы, выходящие за рамки синдрома паркинсонизма (пирамидная недостаточность, дизартрия и др.), или любые нарушения дыхания необходимо повторное нейровизуализационное обследование (предпочтительно - с применением магнитно-резонансных методов) – для исключения стриатонигрального варианта мультисистемной атрофии. При появлении столь грозного осложнения мультисистемной атрофии, как дыхательный стридор, рекомендуется проведение BiPAP-терапии или установка трахеостомы в условиях стационара.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams RD, Vanbogaert L, Vandereecken H. / Striato-nigral degeneration // J Neuropathol Exp Neurol. – 1964. – № 23. – P. 584–608.
2. Asahina M, Low DA, Mathias CJ, et al. / Skin temperature of the hand in multiple system atrophy and Parkinson's disease // Parkinsonism Relat Disord. – 2013. – № 19. – P. 560–2.
3. Balas M, Balash Y, Giladi N, Gurevich T. / Cognition in multiple system atrophy: neuropsychological profile and interaction with mood // J Neural Transm. – 2010. – V. 117. – P. 369–75.
4. Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, et al. / Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study // Brain. – 2009. – V. 132. – P. 156–71.
5. Déjérine J, Thomas A. / L'atrophie olivoponto-cérébelleuse // Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière. – 1900. V. 13. P. 330–370.
6. Dodel R, Spottke A, Gerhard A, et al. / Minocycline 1-year therapy in multiple-system-atrophy: effect on clinical symptoms and [(11)C] (R)-PK11195 PET (MEMSA-trial) // Mov Disord. – 2010. – V. 25. – P. 97–107.

7. Friess E, Kuempfel T, Modell S, et al. / Paroxetine treatment improves motor symptoms in patients with multiple system atrophy // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2006. – V. 12(7). P. 432–437.
8. Ghorayeb I, Yekhlief F, Bioulac B, Tison F. / Continuous positive airway pressure for sleep-related breathing disorders in multiple system atrophy: long-term acceptance // *Sleep medicine.* – 2005. – V. 6(4). – P. 359–62.
9. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. / Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy // *Neurology.* – 2008. – V. 71. – P. 670–6.
10. Ghorayeb I, Yekhlief F, Chrysostome V, et al. / Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* – 2002. – V. 72(6). – P. 798–800.
11. Hara K, Momose Y, Tokiguchi S, et al. / Multiplex families with multiple system atrophy // *Arch Neurol.* – 2007. – V. 64. – P. 545–551.
12. Holmberg B, Johansson JO, Poewe W, et al. / Safety and tolerability of growth hormone therapy in multiple system atrophy: a double-blind, placebo-controlled study // *Mov Disord.* – 2007. – V. 22. – P. 1138–44.
13. Iodice V, Lipp A, Ahlskog JE, et al. / Autopsy confirmed multiple system atrophy cases: Mayo experience and role of autonomic function tests // *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* – 2012. – V. 83. – P. 453–9.
14. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E, et al. / Long-term effect of CPAP in the treatment of nocturnal stridor in multiple system atrophy // *Neurology.* – 2004. – V. 63(5). – P. 930–2.
15. Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, et al. / Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD // *Neurology.* – 2005. – V. 65. – P. 247–52.
16. Isozaki E, Naito A, Horiguchi S, et al. / Early diagnosis and stage classification of vocal cord abductor paralysis in patients with multiple system atrophy // *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* – 1996. – V. 60. – P. 399–402.
17. Ito T, Sakakibara R, Yasuda K, et al. / Incomplete emptying and urinary retention in multiple-system atrophy: when does it occur and how do we manage it? // *Mov Disord.* – 2006. – V. 21. – P. 816–23.
18. Jecmenica-Lukic M, Poewe W, Tolosa E, Wenning GK. / Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy // *Lancet Neurol.* – 2012. – V. 11. – P. 361–8.
19. Kiely AP, Asi YT, Kara E, et al. / α -Synucleinopathy associated with G51D SNCA mutation: a link between Parkinson's disease and multiple system atrophy? // *Acta Neuropathol (Berl).* – 2013. – V. 125. – P. 753–769.
20. Kraft E, Schwarz J, Trenkwalder C, et al. / The combination of hypointense and hyperintense signal changes on T2-weighted magnetic resonance imaging sequences: a specific marker of multiple system atrophy? // *Arch Neurol.* – 1999. – V. 56. – P. 225–228.
21. Lalich IJ, Ekblom DC, Starkman SJ, et al. / Vocal fold motion impairment in multiple system atrophy // *The Laryngoscope.* – 2013. – V. 56. – P. 56–62.
22. Low PA, Robertson D, Gilman S, et al. / Efficacy and safety of rifampicin for multiple system atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Neurol.* – 2014. – V. 13. – P. 268–75.
23. Moreno-López C, Santamaría J, Salamero M, et al. / Excessive daytime sleepiness in multiple system atrophy (SLEEMSA study) // *Arch Neurol.* – 2011. – V. 68. – P. 223–30.

24. Parvizi J, Joseph J, Press DZ, Schmahmann JD. / Pathological laughter and crying in patients with multiple system atrophy-cerebellar type // *Mov Disord.* – 2007. – V. 22. – P. 798–803.
25. Poewe W, Seppi K, Fitzner-Attas CJ, et al. / Efficacy of rasagiline in patients with the parkinsonian variant of multiple system atrophy: a randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Neurol.* – 2015. – V. 14. – P. 145–52.
26. Roncevic D, Palma JA, Martinez J, et al. / Cerebellar and parkinsonian phenotypes in multiple system atrophy: similarities, differences and survival // *J Neural Transm.* – 2013. – V. 67. – P. 780–789.
27. Sacca F, Marsili A, Quarantelli M, et al. / A randomized clinical trial of lithium in multiple system atrophy // *J Neurol.* – 2013. – V. 260. – P. 458–61.
28. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP / Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study // *Lancet.* – 1999. – V. 354. – P. 1771–1775.
29. Seppi K, Schocke MFH, Wenning GK, Poewe W / How to diagnose MSA early: the role of magnetic resonance imaging // *J. Neural Transm.* – 2005. – V. 112. – P. 1625–1634.
30. Shimohata T, Nakayama H, Aizawa N, Nishizawa M / Discontinuation of continuous positive airway pressure treatment in multiple system atrophy // *Sleep medicine.* – 2014. – V. 15(9). – P. 1147–9.
31. Shy GM, Drager GA / A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study // *Arch Neurol.* – 1960. – V. 2. – P. 511–527.
32. Shimohata T, Nakayama H, Tomita M, Ozawa T et al. / Daytime sleepiness in Japanese patients with multiple system atrophy: prevalence and determinants // *BMC Neurol.* – 2012. – V. 12. – P. 130.
33. Silber MH, Levine S / Stridor and death in multiple system atrophy // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* – 2000. – V. 15(4). – P. 699–704.
34. Siri C, Duerr S, Canesi M, et al. / A cross-sectional multicenter study of cognitive and behavioural features in multiple system atrophy patients of the parkinsonian and cerebellar type // *J Neural Transm.* – 2013. – V. 120. – P. 613–8.
35. Stefanova N, Hainzer M, Stemberger S, et al. / Striatal transplantation for multiple system atrophy—are grafts affected by alpha-synucleinopathy? // *Exp Neurol.* – 2009b. – V. 219(1). – P. 368–371.
36. Tada M, Onodera O, Ozawa T, et al. / Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy // *Arch Neurol.* – 2007. – V. 64(2). – P. 256–260.
37. Tison F, Wenning GK, Volonte MA, et al. / Pain in multiple system atrophy // *J Neurol.* – 1996. – V. 243. – P. 153–6.
38. Ubhi K, Inglis C, Mante M, et al. / Fluoxetine ameliorates behavioral and neuropathological deficits in a transgenic model mouse of alpha-synucleinopathy // *Exp Neurol.* – 2012. – V. 234. – P. 405–16.
39. Vanacore N, Bonifati V, ESGAP consortium, et al. / European study group on atypical Parkinsonisms. Epidemiology of multiple system atrophy // *Neurol Sci.* – 2001. – V. 22(1). – P. 97–99.
40. Vetrugno R, Provini F, Cortelli P, et al. / Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study // *Sleep medicine.* – 2004. – V. 5(1). – P. 21–30.

41. Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. / Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients // Brain. – 2002. – V. 125(Pt 5). – P. 1070–1083.
42. Wenning GK / Placebo-controlled trial of amantadine in multiple-system atrophy // Clin Neuropharmacol. – 2005. – V. 28(5). – P. 225–227.
43. Wenning GK, Geser F, Krismer F, et al. / The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study // Lancet Neurol. – 2013. – V. 12(3). – P. 264–274.
44. Wüllner U, Abele M, Schmitz-Huebsch T, et al. / Probable multiple system atrophy in a German family // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2004. – V. 75. – P. 924–925.
45. Wüllner U, Schmitz-Hübsch T, Abele M, et al. / Features of probable multiple system atrophy patients identified among 4770 patients with parkinsonism enrolled in the multicentre registry of the German Competence Network on Parkinson's disease // J Neural Transm. – 2007. – V. 114. – P. 1161–5.

Сведения об авторах

Гульнара Наилевна Ахмадеева – врач-невролог Республиканского консультативно-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии ООО «НМХ «Медстандарт» (450075, г. Уфа, ул. Комсомольская, 133/1). E-mail: nevrolog.ufa@gmail.com. Тел. 8 (917) 4190299.

Айгуль Рамилевна Саитгареева - врач-невролог Республиканского консультативно-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии ООО «НМХ «Медстандарт» (450075, г. Уфа, ул. Комсомольская, 133/1).

Руслан Айратович Низамов – врач-рентгенолог кабинета МРТ медицинского диагностического центра «МРТ Стандарт» (450075, г. Уфа, ул. Комсомольская, 133/1а).

Азамат Рамзович Байтимеров – врач-невролог, руководитель Республиканского консультативно-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии ООО «НМХ «Медстандарт» (450075, г. Уфа, ул. Комсомольская, 133/1).

Рим Валеевич Магжанов – профессор, д.м.н., зав. кафедрой неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3)

УДК 617.53.001.4.089

© Бойко В.В., Сизый М.Ю., Макаров В.В., Шевченко А.Н., Лыхман В.Н., А.С. Олефир., А.А. Талахан, 2017

**БОЙКО В.В., СИЗЫЙ М.Ю., МАКАРОВ В.В., ШЕВЧЕНКО А.Н.,
ЛЫХМАН В.Н., А.С. ОЛЕФИР., А.А. ТАЛАХАН**

ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ РАНЕНИЯХ ОРГАНОВ ШЕИ

«Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины

Резюме. Представлены результаты диагностики и лечения 124 пациентов в возрасте от 18 до 62 лет с гнойным медиастинитом, осложнившим травматические повреждения органов шеи. Среди них мужчин – 92 (74,2%), женщин – 32 (25,8%). Результаты лечения зависели от своевременной диагностики, госпитализации больных в специализированное отделение, активной хирургической тактики.

Ключевые слова: повреждения органов шеи, диагностика, медиастинит, лечение.

**BOYKO V.V., SIZYI M.U., MAKAROV V.V., SHEVCHENKO A.N.,
LYHMAN V.N., OLEFIR O.S. TALAKHAN A.A.**

PYOINFLAMMATORY COMPLICATIONS OF NECK INJURY

Zaycev emergency surgery institute

Abstract. *The results of the diagnosis and treatment of 124 patients aged 18 to 62 years with a purulent mediastinitis, complicating traumatic injuries of the neck organs. Among these men - 92 (74.2%) women - 32 (25.8%). The results of treatment depend on timely diagnosis, hospitalization in a specialized compartment, active surgical tactics.*

Keywords: *damage to the organs of the neck, diagnosis, mediastinitis treatment.*

Актуальность. Проблема диагностики гнойного медиастинита и его осложнений до настоящего времени сохраняет свою актуальность. По данным литературы летальность при медиастините и его осложнениях сохраняется до 30-76% [4]. Одной из причин высокой летальности является поздняя диагностика и запоздалое лечение [5, 7].

Осложнения, развивающиеся при гнойном медиастините (эмпиема плевры, абсцесс легкого, свищи полых органов, перикардит), значительно отягощают течение заболевания и в ряде случаев являются причиной повторных оперативных вмешательств. Это удлиняет сроки лечения больных и нередко приводит к летальному исходу [6, 9].

Актуальность проблемы ранней диагностики и лечения медиастинита, осложняющего механические повреждения органов шеи, определяется быстрой генерализацией инфекции и высокой летальностью пострадавших [2, 4, 11].

Острое воспаление жировой клетчатки средостения, содержащей большое количество кровеносных и лимфатических сосудов, лимфатических узлов и нервных проводников, является грозным осложнением различных гнойных заболеваний, в том числе и развивающихся на фоне ранений органов шеи [1, 6].

Средостение представляет собой анатомически и функционально взаимосвязанный комплекс жизненно важных внутригрудных органов, окруженных обширными клетчаточными слоями, определяющими быстрое распространение в них инфекционного процесса с выраженной общей реакцией организма на фоне тяжелой эндогенной интоксикации [3, 8]. Без своевременной диагностики и при запоздалой хирургической помощи заболевание приобретает септический характер и быстро заканчивается летальным исходом, так как постоянная динамическая подвижность органов средостения (сокращения сердца, пульсация сосудов, перистальтика пищевода, движения трахеи при кашле, разговоре и глотании) исключает состояние покоя пораженных тканей и не способствует благоприятному течению воспалительных процессов [5, 8, 9, 10].

Своевременное распознавание медиастинита, осложняющего ранение органов шеи, представляет трудную задачу, успешное решение которой определяется, прежде всего, тщательностью обследования органов шеи и незамедлительным устранением выявленных повреждений. Это требует надлежащей аппаратной оснащенности, а исход лечения при этом осложнении всегда находится в прямой зависимости от своевременной диагностики и раннего оперативного вмешательства.

Лечение гнойного медиастинита – одна из сложных проблем современной медицины [2,3]. Несмотря на развитие хирургии, анестезиологии и медицинской техники результаты лечения медиастинитов нельзя признать успешными [1,9]. Сложность ранней диагностики, тяжесть течения, прогрессирующий характер заболевания, молниеносное развитие септических осложнений определяет высокий уровень летальности, достигающей по данным специализированных центров от 12 до 22%, если же лечение начато позже 24 часов, она возрастает до 38-44% [1, 4, 6, 8, 9].

Таким образом, актуальность проблемы ранней диагностики медиастинита, осложняющего механические повреждения органов шеи, определяется быстрой генерализацией инфекции и высокой летальностью пострадавших. Острое воспаление жировой клетчатки средостения, содержащей большое количество кровеносных и

лимфатических сосудов, лимфатических узлов и нервных проводников, является грозным осложнением различных гнойных заболеваний, в том числе и развивающихся на фоне ранений органов шеи.

Материалы и методы. С 2000 по 2017 гг. в клинике находилось 124 пациентов в возрасте от 18 до 62 лет с гнойным медиастинитом. Среди них мужчин – 92 (74,2%), женщин – 32 (25,8%). Первичный медиастинит вследствие ранения пищевода мы наблюдали в 53 (42,7%) случаях. Вторичный медиастинит отмечен в 71 (57,2%) наблюдений (в результате посттравматических флегмон мягких тканей шеи).

У 82 (66,1%) больных имел место верхний медиастинит, у 42 (33,8%) диагностирован передний, задний, или тотальный медиастинит. Средняя длительность от момента травмы до развития клинических проявлений составила 4 - 6 суток.

Поли позиционное рентгенологическое исследование шеи и грудной клетки с контрастированием пищевода при подозрении на его перфорацию выполнено в 100% наблюдений. УЗ - исследование шеи на аппарате экспертного класса в серой шкале (В-режим) было показано для уточнения

диагноза у 32,1% пациентов. Это позволило дифференцировать стадии воспалительной инфильтрации, фазу абсцедирования, пути распространения гнойных затеков.

Компьютерная томография для уточнения диагноза медиастинита понадобилась 13,2% пациентов. Видеоэзофагогастродуоденоскопия для подтверждения перфорации пищевода понадобилась (50,8%) пациентам. При подозрении на пищеводно-бронхиальный свищ в 12 наблюдениях выполнено комбинированное видео эндоскопическое исследование: эзофаго – и бронхоскопия.

Результаты и обсуждение. Клиническая картина медиастинита характеризовалась сочетанием общих и местных симптомов. У всех больных имели место два или более признаков системного воспалительного ответа.

Вызванные изменения обусловлены скоротечностью и прогрессированием гнойно-воспалительного процесса в средостении. Этому способствует анатомо-физиологические особенности строения средостения, обуславливающие высокую всасывательную способность медиастинальной клетчатки, что в свою очередь, является причиной бурного нарастания интоксикации при медиастините.

Сложность своевременного распознавания ранения органов шеи при механических повреждениях диктует необходимость использования специальных методов обследования пострадавших на ранних этапах поступления в стационар для предупреждения развития

генерализованных форм воспаления, а, следовательно, выработки четких стандартов по тактике ведения такого рода больных.

Не смотря на кажущиеся на первый взгляд различия травматизации, имеют общие тенденции, указывающие на сложность диагностики механических повреждений органов шеи, так как они длительное время остаются нераспознанными и приводят к формированию первичного очага воспаления и развитию осложненных форм с формированием глобального воспаления.

Пациенты с медиастинитами травматического происхождения требуют очень тщательного обследования. Это касается, прежде всего, пострадавших с ранениями шеи, особенно с колотыми ранами, в целях раннего выявления повреждения полых органов шеи. При ранениях шеи, осложненных повреждением полых органов, важное значение для диагностики имеет появление и постепенное нарастание симптомов медиастинита.

В этой связи особое значение приобретают контрастная рентгенография пищевода и произведение бронхоскопии для исключения повреждения трахеи и гортаноглотки сразу же при поступлении пострадавшего перед выполнением первичной хирургической обработки ранений шеи до наслоения признаков воспалительной инфильтрации и с целью предупреждения развития инфекционного процесса в средостении.

При верифицированном диагнозе пациентам в срочном порядке выполнялась операция. Задачами оперативного лечения медиастинита является выбор оптимального хирургического доступа к средостению, вмешательство на средостении (адекватное вскрытие и дренирование). Учитывая, проявления тяжелой гнойной интоксикации с расстройствами гемодинамики и дыхания и присоединением плевральных осложнений больным назначалась кратковременная предоперационная подготовка, направленная на обеспечение стабильности гемодинамики, адекватной вентиляции легких, профилактике токсического шока. Лечение проводилось согласно общим принципам интенсивной терапии, одномоментно с диагностическими мероприятиями.

При первичном медиастините выполнялась колярная медиастинотомия или торакотомия, сторона доступа определялась уровнем дефекта в пищеводе, наличием внутри плевральных осложнений к моменту операции. При вторичных медиастинитах вследствие посттравматической флегмоны шеи различного генеза в 71 (100%) случаях, дренирование выполнено посредством колярной медиастинотомии.

При распространенности процесса в нижний этаж средостения дополнительно выполнялась торакотомия. Хирургическая тактика сводилась к широкому раскрытию клетчаточных пространств шеи и средостения, максимальному иссечению

некротизированной клетчатки, адекватному дренированию средостения и плевральной полости.

В послеоперационном периоде проводился клинико-рентгенологический динамический мониторинг. Отрицательная рентгенологическая динамика, стала показанием для торакотомии у 5 больных на 3 сутки и у 2 на 5 сутки после шейной медиастинотомии.

24 пациентам выполнено дополнительное дренирование плевральной полости в послеоперационном периоде в связи с осумкованием экссудата. Операция при медиастинитах является лишь этапом комплексного лечения. Эффективна она только в сочетании с современной интенсивной терапией на фоне проводимой проточно-аспирационной санации средостения.

Комплексное лечение включало инфузионно-трансфузионную терапию, обеспечивающую поддержку водно-электролитного баланса, энергетические и пластические потребности организма.

Спектр антибактериальных препаратов в начале лечения определялся принципами дезэскалации, в последующем антибактериальные средства назначались с учетом чувствительности микрофлоры. С целью активизации межклеточного обмена и улучшения микроциркуляции назначались ингибиторы протеаз, для улучшения энергетических ресурсов организма использовались депротеинезированные дериваты, витамины.

Таким образом, общеклинические и лабораторные методы исследования дают возможность предположить гнойное поражение глубоких клетчаточных пространств шеи и средостения. Рентгенограмма шеи в боковой проекции позволяет при наличии расширения тени предпозвоночной клетчатки и пузырьков газа (при развитии анаэробной инфекции) поставить диагноз глубокой флегмоны шеи. Наиболее точным способом её верификации является экспертное УЗИ (чувствительность и специфичность составили 70,6% и 80,3% соответственно) – выполнено у 32,1% пациентов.

При клинической картине прогрессирования воспалительного процесса после первичного вскрытия гнойного очага на шее показана ревизия раны под общим обезболиванием.

Единственным методом лечения медиастинитов, является хирургический - раннее адекватное вскрытие и дренирование гнойного очага. Распространение процесса в нижний этаж средостения служит показанием к торакотомии.

Основным принципом хирургического пособия является широкая медиастинотомия с обеспечением оттока гнойного экссудата.

Результаты лечения зависят от своевременной диагностики, госпитализации больных в специализированное отделение, активной хирургической тактики.

После раскрытия и санации медиастинита высокая резистентность микрофлоры к антибиотикам требует её регулярного мониторинга. Использование в послеоперационном периоде технологий экстракорпоральной детоксикации позволяет улучшить результаты лечения

Комплексный подход к диагностике, предоперационной подготовке и послеоперационному ведению позволил снизить летальность до (12,1%), в сравнении с данными литературы даже у поступивших позже 48 часов с момента ранения шеи и сократить сроки послеоперационного лечения в 1,5 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Слесаренко С.С., Агапов В.В., Прелатов В.А. Медиастинит. — М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. — 200 с.
2. Зорькин А.А. Медиастинит: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение / А.А. Зорькин // Инфекции в хирургии. — 2005.
3. Высоцкий А.Г., Ступаченко Д.О., Вегнер Д.В., Тахтаулов В.В. Особенности хирургического лечения нисходящего медиастинита // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2012. — Т. 13, № 2. — С. 239-241.
4. Чикинев Ю.В., Дробязгин Е.А., Колесникова Т.С., Кутепов А.В., Коробейников А.В. Результаты лечения пациентов с острым медиастинитом различной этиологии // Медицина и образование в Сибири. — 2013. — № 3. — С. 33.
5. Пласкин С.А. Варианты хирургической тактики при медиастинитах различной этиологии // Научно-медицинский вестник центрального Черноземья. — 2007. — № 30. — С. 35-37.
6. Ennker I C. Management of sterno-mediastinitis / I.C. Ennker, J.C. Ennker // HSR ProcIntensiv Care Cardiovasc Anesth. — 2012. — N four (4). — P. 233-41.
7. Preoperative hospital length of stay as a modifiable risk factor for mediastinitis after cardiac surgery / S. Leung Wai Sang et al. // J. Cardiothorac. Surg. — 2013. — N eight. — P. 45.
8. Ebrahim K.E. Descending necrotising mediastinitis: a case report and review of the literature. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 1995. - Vol. 9, №3. - P. 161 - 162.
9. Esgaib A.S., Ghefter M.C., Lyra R. de M., Guidugli R.B., Trajano A.L., Ferreira S.M. Mediastinitis after cervical suppuration. // Rev. Paul. Med. - 1992. - Vol. 110, №5. - P. 227-236.

Сведения об авторах

Бойко Валерий Владимирович — д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии №1 Харьковского национального медицинского университета, директор ГУ Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМНУ. Украина. г. Харьков, 61103, въезд Балакирева 1.

Сизый Максим Юрьевич — старший научный сотрудник, к.мед.н., отделение шока и политравмы ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков, 61103, въезд Балакирева 1 knmu.surgery@gmail.com.

УДК 57.084.1

©А. В. Варданян, ¹К. В. Карапетян, ²М. Б. Алиева, 2017

¹А. В. ВАРДАНЯН, ¹К. В. КАРАПЕТЯН, ²М. Б. АЛИЕВА
СООТНОШЕНИЕ ВООЗБУДИТЕЛЬНЫХ И ДЕПРЕССОРНЫХ
ПОСТСТИМУЛЬНЫХ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НЕЙРОНАХ
АМИГДАЛЫ ПРИ АКТИВАЦИИ ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРЫ (ЭК) И ГИППОКАМПА
(Г) НА МОДЕЛИ БА И В УСЛОВИЯХ ПРОТЕКЦИИ ГАЛАРМИНОМ, В
СРАВНЕНИИ С НОРМОЙ

¹НАН Республики Армения (Ереван), Институт Физиологии имени Л. А. Орбели

²Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата

Оспанова

Резюме. В работе представлено сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов Ам на ВЧС ЭК и Г (237+331 нейронов, n=5+6): в норме (35+54 нейронов, n=1+2), на модели БА (103+127 нейронов, n=2+2) и с протекцией Галармином (99+150 нейронов, n=2+2).

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, гиппокамп, амигдала, ЭК, Галармин.

¹A.V. VARDANYAN, ¹K. V. KARAPETYAN, ²M. B. ALIEVA
THE RELATIONSHIP OF EXCISE AND DEPRESSOR POSTERSTIMULAR SYNAPTIC
PROCESSES IN NEURONS OF AMIGDALA IN ACTIVATION OF ENTORINAL CORK
AND HIPPOCAMPUS ON MODEL AD AND IN CONDITIONS OF PROTECTION WITH
GALARMIN, IN COMPARISON WITH NORM

¹Institute of Physiology L. A. Orbeli, NAS RA "Armenia", Yerevan

²West Kazakhstan State Medical University named after Marat Ospanov

Summary. The comparative analysis of the pulsed activity of single neurons Am on High-frequency entorhinal cortex and Hippocampus is presented (237 + 331 neurons, n = 5 + 6): in norm (35 + 54 neurons, n = 1 + 2), on AD model (103 + 127 Neurons, n = 2 + 2) and with the protection of Galarmine (99 + 150 neurons, n = 2 + 2).

Keywords: Alzheimer's disease, the hippocampus, amygdala, EC, Galarmine.

Актуальность. Представлены доказательства токсического разрушительного воздействия растворимых олигомеров Аβ на межклеточные нейротрансмиттерные сигналы, ведущие к редукции синаптической интеграции [Lacor P. et al., 2007]. Однако неизвестно

инициируют ли они торможение синаптической пластичности, потерю синапсов и гибель нейронов при болезни Альцгеймера (БА) [Shankar G. et al., 2008]. Согласно гипотезе «амилоидного каскада» в гиппокампе (Г) и коре мозга с возрастом, неравномерное распределение продукции и/или очистки А β приводит к ее аккумуляции и агрегации, содействующей нейродегенеративному каскаду с оксидативным стрессом, повреждением и потерей нейронов [Hardy J., Selkoe D., 2002]. Показано, что олигомерные и фибриллярные формы А β вызывают нарушение длительной потенциации, синаптическую дисфункцию и ускоряют формирование нейро-фибриллярных нитей [Shankar G. et al., 2008]. Полагается, что активация компенсаторных механизмов не только способна сдерживать развитие патологического процесса, но может быть использована для профилактики и лечения БА. Компенсаторные механизмы включают образование антител к β -амилоиду, синтез нейротрофических белков, активацию антиоксидантных систем и проонкогенов, тормозящих апоптоз, индукцию нейрогенеза, спраутинг терминалей нейронов, увеличение «плотности» рецепторов нейромедиаторов. Даже процесс образования бляшек может носить компенсаторную функцию, поскольку снижает уровень наиболее токсичных протофибрилл А β . Однако, с возникновением клинических признаков компенсаторные механизмы, как правило, истощены. В частности, снижение ингибиции в гиппокампе крыс могло быть следствием селективной потери ГАМК-ергических нейронов. К тому же, нейрогенез в зрелом мозге также находится под ГАМК-ергическим контролем. Представляет интерес тот факт, что Г способен в течение всей жизни генерировать новые нейроны благодаря кортикостерону – наиболее мощному из содействующих этому факторов. Более того, новые нейроны развивают свойства функциональных нейронов, способность запускать потенциал действия и обретать синаптические входы с вовлечением в нейрональные сети [Shankar G. et al., 2008]. В заключение, согласно модели функциональной роли зрелого нейрогенеза в механизмах памяти: а) новые нейроны могут разрушить существующую нейрональную сеть с целью формирования новых синаптических кругов, с потерей предшествующей памяти; б) интеграция новых нейронов в нейрональную сеть, для замещения погибших, может обеспечить консолидацию памяти; и в) новые нейроны могут усиливать длительную потенциацию либо повышением числа синапсов, либо подавлением ГАМК-ергических входов в перфорантный путь [Lu B., Chang J., 2005]. Дальнейшие изучения относительно модуляции А β -индуцированных модификаций синаптической функции и пластичности нуждаются в оценке роли адаптивных изменений с учетом противоречивых данных.

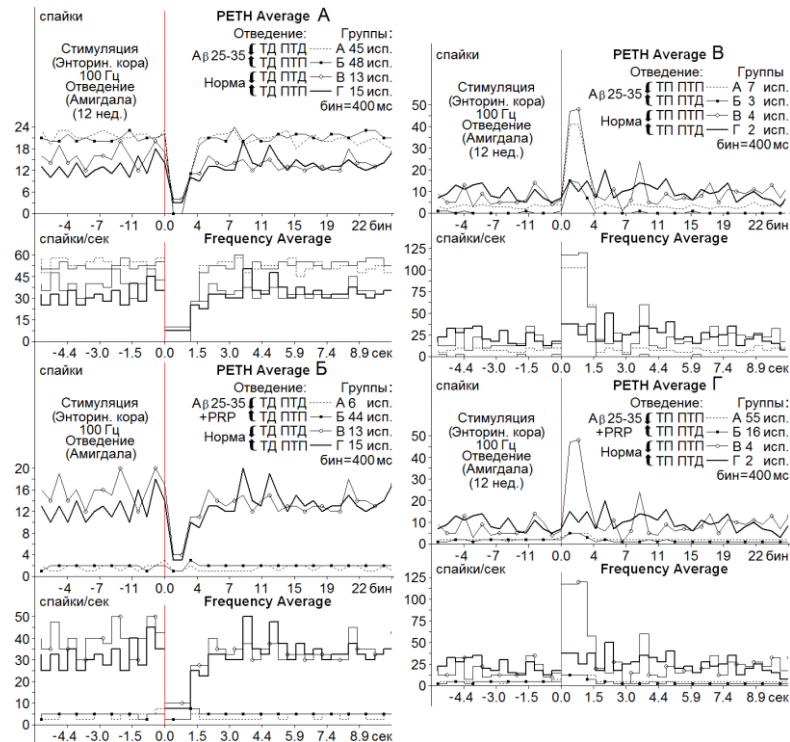
Целью исследования явилось изучение механизмов развития синаптических процессов в структурах первичной-третичной памяти мозга, в качестве синаптической потенциации и депрессии, на амилоидной модели БА.

Материал и методы. Эксперименты проводили на 17 половозрелых крысах–самцах Альбино, массой 200–250 гр., в 2 сериях экспериментов: 1. на интактных (n=8); 2. на модели БА, индуцированной билатеральным ИЦВ Аβ 25–35 (n=15). Проведено изучение активности амигдалы (Ам) на высокочастотную стимуляцию (ВЧС) энторинальной коры мозга (ЭК) и Г. Все эксперименты проводили согласно «правилам ухода за лабораторными животными» (публикации NIH за № 85-23, исправленной в 1985 году). Для создания модели БА билатерально интрацеребровентрикулярно инъецировали токсический олигомер Аβ 25-35 согласно координатам стереотаксического атласа [9] (AP–1, L±1.5, DV+3.5 мм) по 3 мкл 10^{-9} М фрагментов Аβ 25–35 (1 мг/мл при t 37°C, агрегированного в течение 4 дней) [Maurice, 1998] и выдерживали до острого эксперимента 12-28 нед. Операции проводили под пенто-барбиталовым наркозом (40 мг/кг, в/б), операционное поле обрабатывали 0,1 % Бицилином. В остром опыте животных дополнительно обездвиживали 1% дитиллином (25 мг/кг в/б) и переводили на искусственное дыхание. После краниотомии, стереотаксически ориентированный раздражающий электрод вживляли в ипсилатеральную ЭК (AP–11, L±3.5, DV+4.0 мм) и Г (AP–3,5, L±2.0, DV+4.0 мм), а стеклянный отводящий микроэлектрод с диаметром кончика 1 мкм, заполненный 2М раствором NaCl, погружали в Г (AP–3.5, L±2.0, DV+4.0 мм), Ам – *Rostral amygdalopiriform area* (AP–3.24, L±5.4-5.8, DV+9.5-10.2 мм) и ЯМ (AP–1.8, L ± 3.0, DV+7.4 мм). В целом, была зарегистрирована активность 876 нейронов: из Г (236), Ам (382) и ЯМ (258). ВЧС (100 Гц в течение 1 сек) ЭК и СА1 Г осуществляли посредством прямоугольных толчков тока длительностью 0,05 мс и силой 0.10–0.16 и 0.16–0.18 мА. Проводили программный математический анализ одиночной спайковой активности нейронов Ам (89) в норме и на модели БА нейронов Ам (293). On-line регистрацию производили на основе программы, обеспечивающей селекцию спайков посредством амплитудной дискриминации, с последующим выводом «растеров» пре- и постстимульного спайкинга от множества нейронов, а также диаграмм усредненной частоты спайков (разработчик В.С. Каменецкий). Импульсный поток после селекции подвергался программному математическому анализу. Для избираемых сравниваемых групп спайкинга нейрональной активности строили суммированные и усредненные перистимульные (PETH Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average). Для определения статистической достоверности различий в длительности межспайковых интервалов до и после действия стимула использовался непараметрический критерий проверки однородности двух независимых выборок -

двухвыборочный критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (Wilcoxon-Mann-Whitney test). Так как число регистрируемых спайков было достаточно велико (до нескольких сотен спайков за 20 секундный интервал после действия стимула), использовалась разновидность указанного теста, учитывающая его асимптотическую нормальность – z-тест. Сравнение критических значений с табличными значениями нормального распределения при уровнях значимости 0.05, 0.01 и 0.001 (для различных испытаний), показывает, что в результате ВЧС для большинства выборок спайкинга нейрональной активности имеется статистически значимое изменение как минимум с уровнем значимости 0.05.

Результаты исследования. Проведен сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов Ам на ВЧС ЭК и Г (237+331 нейронов, n=5+6): в норме (35+54 нейронов, n=1+2), на модели БА (103+127 нейронов, n= 2+2) и с протекцией (99+150 нейронов, n=2+2). По сравнению с престимульным уровнем в норме и на модели БА (в контроле без протекции), были обнаружены следующие изменения в депрессорных тетанических реакциях. Посредством анализа последних на основе усредненного количества спайков (PETH), с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average) в нейронах Ам на ВЧС ЭК в депрессорной последовательности после 12 нед, по сравнению с престимульным уровнем, выявлена 23.0-кратная тетаническая депрессия, в то время как в норме она достигала лишь 4.25-кратного; в депрессорно-возбудительной последовательности имело место 22.0-кратное снижение престимульной активности, а в норме – также намного меньше (4.66-кратное) (Рис. 1 А). В условиях протекции Галармином ТД в ТД ПТД исчислялась в пределах 2-кратного снижения, меньше нормы (4.25-кратного), а ТД в ТД ПТП – лишь порядка 1-кратного снижения, опять меньше нормы (4.66-кратного) (Рис. 1 Б). Возбудительные постстимульные реакции изменялись в следующих пределах. На модели БА без протекции в нейронах Ам на ВЧС ЭК ТП в ТП ПТП достигала 10.25-кратного превышения престимульной активности, больше нормы (7.83-кратного), ТП в ТП ПТД – 14-кратного превышения, намного больше нормы (2.14-кратного) (Рис. 1 В). В условиях протекции Галармином ТП в ТП ПТП исчислялась порядка 1.66-кратного, значительно меньше нормы (7.83-кратного), а ТП в ТП ПТД уже достигала превышения в пределах 2.5-кратного, даже больше нормы (2.14-кратного) (Рис. 1 Г). Таким образом, на модели БА без протекции во всех случаях испытаний, т.е. как в депрессорной, так и возбудительной постстимульной последовательностях, в сравнении с нормой, имели место высокие значения занижения и завышения престимульного уровня активности, особенно выраженные в депрессорных проявлениях (порядка 5.41- и 4.7-кратного, соответственно) и в пределах 1.3- и 6.5-кратного – в возбудительных, что свидетельствует о успешной мобилизации

компенсаторных возможностей мозга. В условиях же протекции Галармином лишь в случае возбuditельно-депрессорной последовательности выявлялось некоторое превышение нормы, в остальных случаях показатели оказались ниже нормы, особенно в возбuditельной последовательности, что можно констатировать как успешное противостояние эксайтотоксичности.



**Рис 1. А-Г - усредненные перистимульные гистограммы (PETN Average) депрессорных (Группы А, В), депрессорно-возбuditельных (Группы Б, Г), возбuditельных (Группа А, В) и возбuditельно-депрессорных (Группа Б, Г) постстимульных тетанических и посттетанических проявлений активности нейронов Ам при ВЧС ЭК на модели БА (А, В) и в условиях протекции Галармином (Б, Г).
Остальные обозначения в рисунке.**

При оценке относительной степени выраженности выше отмеченных депрессорных возбuditельных эффектов, например диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растров пре-и постстимульных депрессорных, возбuditельных и разно направленных проявлений спайковой активности Ам на ВЧС ЭК и Г, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС, получены значения (Рис. 2), представленные в виде дисковых диаграмм для более наглядного представления степени выраженности в частотном отображении (в %) экспериментальных данных на модели БА, в сравнении с нормой (Рис. 3, 4).

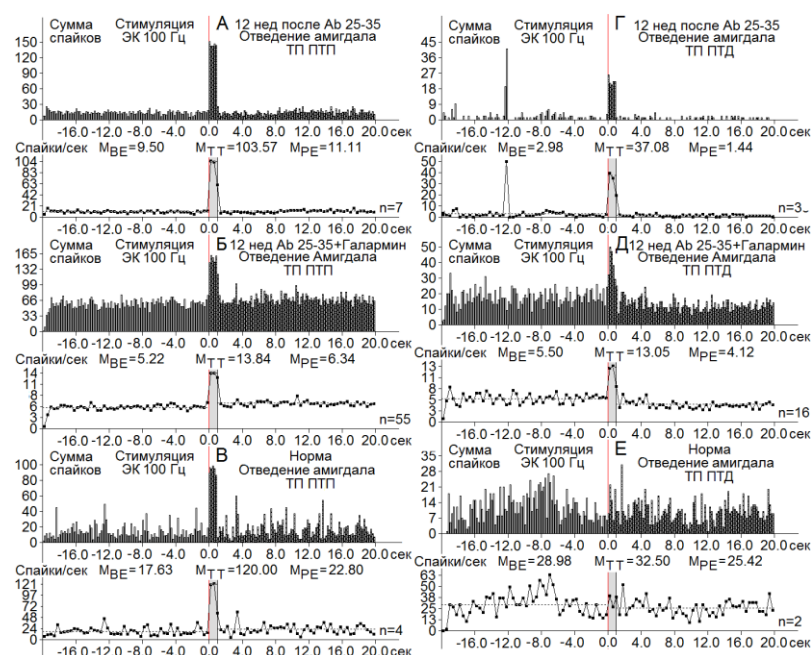


Рис. 2. А-Е – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных возбудительных проявлений активности ТП ПТП (А-В), в сочетании с депрессорными – ТП ПТД (Г-Е) в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции) нейронов Ам, вызванных при ВЧС ЭК на модели БА (А, Г), с протекцией Галармином (Б, Д) и в норме (В, Е).

Как видно из диаграмм, при сравнении депрессорных и возбудительных одно- и разнонаправленных постстимульных реакций, на модели БА в нейронах Ам при ВЧС ЭК выявлено следующее. Мощное превалирование всех видов нейрональной активности при интоксикации указывает на поразительные компенсаторные возможности организма, в частности нейронов амигдаларной структуры. Данный факт может объяснить позднее поражение долговременной памяти при БА. При этом, превалирование возбудительных эффектов над депрессорными при применении Галармина говорит о наличии высокой степени эксайтотоксичности в данной структуре. В то же время, гиппокампальные проекции Ам демонстрируют более выраженную депрессорную активность при лечении. Также выявлен высокий уровень восстановления возбудительной активности по сравнению с энторинальными проекциями.

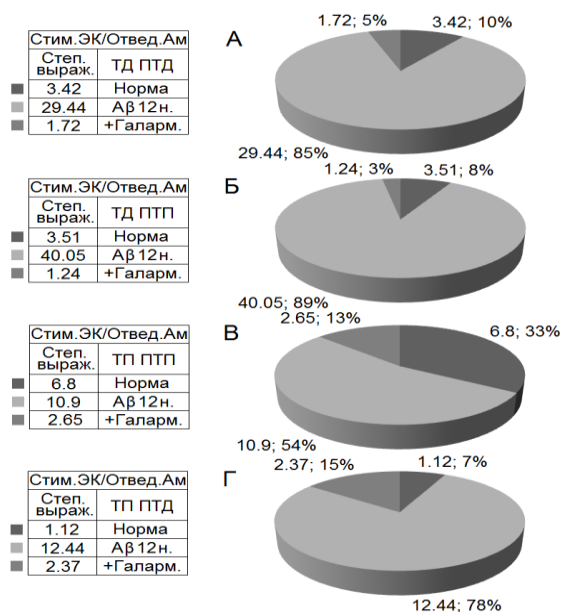


Рис. 3. Процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных (А, Б) и возбудительных (В, Г) постстимульных эффектов 12 нед спустя после введения Аβ 25-35 в одиночных нейронах Ам при ВЧС ЭК на модели БА, в условиях протекции Галармином, в сравнении с нормой. Остальные обозначения в рисунке.

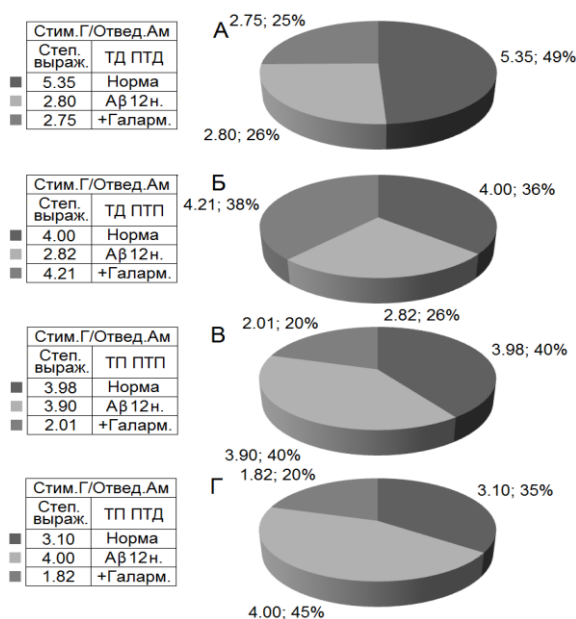


Рис. 4. Процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных (А, Б) и возбудительных (В, Г) постстимульных эффектов 12 нед спустя после введения Аβ 25-35 в одиночных нейронах Ам при ВЧС Г на модели БА, в условиях протекции Галармином, в сравнении с нормой. Остальные обозначения в рисунке.

Обсуждение результатов. Поскольку БА возникает задолго до клинической манифестации, полагают, что за сдерживание БА ответственные такие компенсаторные механизмы, как повышение активности и гиперперфузия пораженных структур мозга, образование аутоантител к β -амилоиду, усиление синтеза белков с нейропротекторным действием, активация систем антиоксидантной защиты и проонкогенов, тормозящих нейрональный апоптоз, индукция нейрогенеза, спраутинг терминалей нейронов, увеличение «плотности» рецепторов к нейромедиаторам. Даже процесс образования бляшек может носить компенсаторную функцию, поскольку снижает уровень наиболее токсичных протофибрилл А β . Однако к моменту появления клинических признаков заболевания компенсаторные механизмы, как правило, истощены. Полученные данные свидетельствуют о том, что активация компенсаторных механизмов не только способна сдерживать развитие патологического процесса, но может быть использована для профилактики и лечения БА [Shankar G. et al., 2008]. В основе такой пластичности, ключевой в нейрональной адаптации, лежит отсутствие статичности, формируемых ими цепей, а подверженность локальных протеинов альтерациям в выраженности генов, кодирующих протеины, способна воздействовать на цитоскелетную архитектуру [Schenk G. et al., 2007] и нейротрансмиссию [Pedotti P. et al., 2008]. В этом контексте, как глутаматэргическая и ГАМКергическая [Pedotti P. et al., 2008] нейрональная трансмиссия в Г CA1/CA3 цепях, так и регулирование цитоскелетной структуры и микротубулярного транспорта [Schenk G. et al., 2007] подвержены воздействию DCLK (doublecortin-like kinase)– гена, связанного с пластичностью синапсов, кодирующего протеин с сходными доменами и свойствами стабилизации микротрубочек. При этом поразительно, что у δ CDCLK-short трансгенных мышей субединица $\alpha 2$ GABAА рецепторов подвержена высокой степени даун-регуляции [Pedotti P. et al., 2008]. С другой стороны, как апоптотическая гибель в CA3, так и нейрогенез в дентатной извилине модулируются глутаматэргической нейротрансмиссией, являющейся результатом активации NMDA рецепторов, и флуктуациями уровней Ca^{2+} во взаимодействии с кортикостероидными гормонами [Karst H., Joëls M., 2001]. Более того, новые нейроны градуально развивают свойства функциональных нейронов, включая аксоны/дендриты, способность запускать потенциал действия и обретать синаптические входы с последующим вовлечением в существующие нейрональные сети [Galvan V., Bredesen D., 2007]. В заключение, согласно модели функциональной роли зрелого нейрогенеза в процессе запоминания: 1) новые нейроны могут разорвать существующую нейрональную сеть для формирования новых синаптических кругов, с потерей предшествующей памяти; 2) содействовать интеграции новых нейронов в существующую нейрональную сеть, для

замещения погибших нейронов, что может обеспечить механизм консолидации памяти; и 3) новые нейроны могут усиливать длительную потенцию либо повышением числа синапсов, либо подавлением ГАМК-ергических входов в перфорантном пути [Lu B., Chang J., 2005].

В настоящих экспериментах на интактных, в полухронических – на модели БА (контроль) и в сочетании с протекцией Галармином спустя 12 нед отведение активности одиночных нейронов Ам на ВЧС ЭК и Г *on-line* селекцией и программным математическим анализом выявило формирование возбудительных и депрессорных ответов в виде ТД и ТП, комбинируемых в одно - (ТД ПТД, ТП ПТП) и разнонаправленные (ТД ПТП, ТП ПТД) последовательности. В ряде случаев животные выдерживались на модели БА без протекции с 13 до 28 нед с целью выявления предела компенсаторных возможностей мозга в условиях нейродегенерации.

Посредством анализа пре- и постстимульных одно- (ТД ПТД и ТП ПТП) и разнонаправленных (ТП ПТП и ТП ПТД) изменений активности нейронов структур кратко- и долговременной памяти, к 12 нед сроку выживания, на основе усредненного количества спайков (РЕТН), с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average) в на модели БА с протекцией Галармином, в сравнении с таковыми без протекции (контроль) и с нормой выявлено следующее. В нейронах Ам на ВЧС ЭК на модели БА во всех случаях испытаний, в сравнении с нормой, имели место высокие значения занижения и завышения постстимульного уровня активности, особенно выраженные в депрессорных (порядка 5.41- и 4.7-кратного, соответственно) и– в возбудительных (в пределах 1.3- и 6.5-кратного) проявлениях, что свидетельствует о успешной мобилизации компенсаторных возможностей мозга. В условиях же протекции Галармином лишь в случае возбудительно-депрессорной последовательности выявлялось некоторое превышение нормы, в остальных - показатели оказались ниже нормы, особенно в возбудительной последовательности, что можно констатировать как успешное противостояние эксайтотоксичности. На модели БА без- и в условиях протекции углубление тетанической депрессии в гипоталамо-амигдаларной проекции выше нормы, полагаемой в качестве протекторной (в особенности в депрессорно-возбудительной последовательности), следует считать успешным в аспекте противостояния нейродегенерации, в том числе эксайтотоксичности. Указанные изменения в возбудительных постстимульных проявлениях активности, по-видимому, можно отнести к нейтрализации эксайтотоксичности благодаря как компенсаторным возможностям мозга, так и эффективности поддерживавшей их терапии. В условиях протекции Галармином также во всех

случаях норма значительно превалировала, в особенности в возбuditельно-депрессорной последовательности (10.3-кратно).

По степени частотной выраженности сравнение депрессорных и возбuditельных тетанических эффектов в одно- и разнонаправленных постстимульных проявлениях активности изученных структур в указанных проекциях на примере диаграмм усредненной частоты спайков (и их процентного соотношения), выведенных на основе растеров, привело к следующему заключению. На модели БА в нейронах Ам при ВЧС ЭК выявлено мощное превалирование всех видов нейрональной активности, что указывает на поразительные компенсаторные возможности организма, в частности нейронов амигдаллярной структуры. Данный факт может объяснять позднее поражение долговременной памяти при БА. При этом, превалирование возбuditельных эффектов над депрессорными в условиях применения Галармина говорит о наличии высокой степени эксайтотоксичности в данной структуре. В то же время, гиппокампальные проекции Ам демонстрируют более выраженную депрессорную активность при лечении. Также выявлен высокий уровень восстановления возбuditельной активности по сравнению с энторинальными проекциями.

Исследование в более длительные сроки (выше 12 нед) относительной степени выраженности постстимульных проявлений в частотном отображении, выведенных на основе растеров пре – и постстимульных депрессорных, возбuditельных и разнонаправленных проявлений спайковой активности ряда структур, а также представленных в виде дисковых диаграмм (степени выраженности в процентном соотношении), в сравнении с таковыми 12 нед. срока и с нормой, привел к следующему заключению. В нейронах Ам на ВЧС Г, в условиях 13-18 нед выдерживания животных (Рис. 16 и 17), постстимульная возбuditельная активность с удлинением сроков выживания на модели БА, как и в случае нейронов Г на ВЧС ЭК, значительно спадает к 18 нед, по сравнению с нормой и 12 нед сроком в возбuditельной последовательности (почти в три раза), а в возбuditельно-депрессорной, с небольшими скачками, до 16 нед – ниже нормы и еще ниже 12 нед срока. Однако, здесь также, как и в нейронах Г, в обеих последовательностях, начиная с 13 нед, идет спад ниже нормы и 12 нед срока, затем к 18 нед – подъем выше 12 нед срока в депрессорной последовательности, но ниже нормы, а в депрессорно-возбuditельной – даже выше нормы и намного выше 12 нед срока. Таким образом, сравнительно небольшое удлинение сроков выживания на модели БА без фармакологической протекции, до 18 нед испытаний компенсаторные возможности организма, в виде постстимульной депрессии, продолжают проявлять себя, но возбuditельные истощены, начиная с 13 нед.

В настоящее время внимание исследователей БА сфокусировано на механизмах, опосредованных в частности, холинергическими и NMDA рецепторами, что обосновывает, хотя и ограничено, фармакотерапию ингибиторами AChE (донепезил) и антагонистами NMDA рецептора (мемантин). К тому же, доказано вовлечение холинергических механизмов в биохимические и поведенческие эффекты A β [Auld D. et al., 2002]. Однако, усиление холинергической функции, опосредованное ингибированием AChE, обеспечивает временное и частичное облегчение симптомов [Lindvall O., Kokaia Z., 2006]. Результаты исследований по применению пролином обогащенных пептидов позволяют считать Галармин или PRP-1 иммуномодулятором-нейрогормоном и протектором широкого действия [Априкян В.С., Галоян А., 1999 а; 1999 б; Aprikian V., Galoyan A., 2000; Galoyan A. et al., 2000; 2001]. Известно морфо-функциональное доказательство протекторного действия Галармина на нейроны спинного мозга, подверженные острой (в результате отравления змеиными ядами) и хронической неспецифической нейродегенерации центрального (при травме СМ - латеральной гемисекции) [Galoyan A. et al., 2001; Сулхьян Р. и соавт., 2003] и периферического (перерезка седалищного нерва) [Саркисян Дж. и соавт., 2005; Минасян А. и соавт., 2012] происхождения у крыс. Протекторное действие Галармина проявлялось уже ко II-III нед. после травматических повреждений. Данные получили морфологическое (иммуно- и гистохимическое) подтверждение: Галармин противодействовал формированию рубца, способствовал сращению перерезанных нервных волокон, предотвращал дегенерацию нейронов и способствовал пролиферации глии [Сулхьян Р. и соавт., 2003]. Представляет интерес выраженное протекторное воздействие Галармина на модели БП, а также на моделях БА, но с вовлечением лишь Г [Галоян А. и соавт. 2004; Galoyan A. et al., 2008; Yenkyan K. et al., 2011]. Настоящие исследования по применению Галармина на модели БА в широком спектре с вовлечением структур как кратко (Г)-, так и долговременной (Ам и БЯМ) памяти позволяют считать, что при своевременном и энергичном лечении значительная часть клеточных морфо-функциональных изменений может быть обратимой, что позволяет считать возможным с завершением преклинических исследований по использованию Галармина предложить выдвижение использования его протекторных возможностей для клинической апробации. В свою очередь, литературные данные подтверждают положение о универсальном протекторном назначении ГАМК-ергического торможения. В частности, в некоторых системах в течение развития нервной системы ГАМК действует в качестве фактора, влияющего на пролиферацию, миграцию, дифференциацию и созревание синапса, клеточную гибель и экспрессию рецептора ГАМК_A [Owens D., Kriegstein A., 2002]. Более того, доказано, что ГАМК и глицин играют важную роль в развивающейся и зрелой центральной

вестибулярной системе [Tighilet B., Lacour M., 2001]. Далее, при восстановлении функции после односторонней лабиринтэктомии, известном в качестве вестибулярной компенсации, установлена решающая роль ГАМК рецептором опосредованных событий в нейронах вестибулярных ядер [Tighilet B., Lacour M., 2001; Giardino L. et al., 2002; Johnston A. et al., 2001; Yamanaka T. et al., 2000]. И что особенно важно, устойчивое углубление депрессии в вышеотмеченных работах являлось следствием привлечения Галармина в качестве протектора. В настоящей работе, где также не исключено вовлечение истинного ГАМК-ергического торможения в течение ТД и ПТД, с целью углубления депрессии в изученных структурах естественно возникла необходимость терапевтического воздействия Галармина, успешно противостоящего нейродегенерации. В заключение, недавние изучения на клеточном и сетевом уровнях позволили утверждать, что синаптическое торможение нельзя оценивать лишь как противостоящее синаптическому возбуждению, поскольку оно обеспечивает высоко специфические функции в нервной системе млекопитающих [Birke G., Draguhn A., 2010].

ЛИТЕРАТУРА

1. Априкян В.С., Галоян А.А. «Иммунопротективные свойства нового гипоталамического полипептида при бактериальных патологиях» // Медицинская наука Армении. – 1999а. – Т. 39, № 2. – С. 23-29.
2. Априкян В.С., Галоян А.А. «Иммунокорректирующие свойства нового гипоталамического полипептида при макрофаг ассоциированных бактериальных дисфункциях» // Мед. наука Армении. – 1999б. – Т. 39, № 4. – С. 29-36.
3. Галоян А.А., Саркисян Дж.С., Чавушян В.А., Абрамян С.С., Авакян З.Э., Ваградян А.Г., Погосян М.В., Григорян Ю.Х. «Исследование протекторного эффекта нового гипоталамического пролином богатого пептида PRP-1 на морфо-функциональные изменения в гиппокампе на модели болезни Альцгеймера, вызываемой интрацеребровентрикулярным введением бета – амилоидного пептида Аβ 25-35 крысам» // Нейрохимия (РАН и НАН РА). – 2004. – Т. 21, № 4. – С. 265-288.
4. Сулханян Р.М., Саркисян Дж.С., Чавушян В.А., Геворкян А.Ж., Авакян З.Э., Аветисян З.А., Погосян М.В., Галоян А.А. «Исследование протективного эффекта нейросекреторных цитокинов на спинномозговые моно- и интернейроны после пререзки седалищного нерва» // Нейрохимия (РАН и НАН РА). – 2003. – Т. 20, № 2. – С. 146-160.
5. Минасян А.Л., Азнаурян А.В., Чавушян В.А., Меликсетян И.Б., Саркисян Дж.С. «Динамика нейродегенеративных и регенеративных процессов в флексорном и экстензорном ответвлениях седалищного нерва после раздавливания в условиях воздействия пролином – обогащенного пептида (PRP-1)» // Нейрохимия. – 2012. – Т. 29, № 1. – С. 63-74.
7. Саркисян Дж.С., Ягджян Г.В., Абрамян Д.О., Чавушян В.А., Меликсетян И.Б., Погосян М.В., Галоян А.А. «Стимуляция регенерации периферического нерва гипоталамическим

- пролином-богатым пептидом PRP-1 (Галармином)» // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии (Москва) . – 2005. –Т. 4. –С. 19-30.
8. Auld D.S., Kornecook T.J., Bastianetto S., Quirion R. «Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies» // Prog. Neurobiol. – 2002. – V. 68, № 3. – P. 209-245.
 9. Birke G., Draguhn A. No Simple Brake – the Complex Functions of Inhibitory // Pharmacopsychiatry. – 2010. – V. 43, S1. – P. 21-31.
 10. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Kipriyan T.K., Sarkissian E.J., Grigorian Y.Kh., Sulkhanyan R.M., Khachatryan T.S. «Protection against neuronal injury by hypothalamic peptides and by dexamethasone» // Neurochem. Research. – 2000. – V. 25, №. 12. – P. 1567-1578.
 11. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Chavushyan V.A., Meliksetyan I.B., Avagyan Z.E., Poghosyan M.V., Vahradyan H.G., Mkrtchian H.H., Abrahamyan D.O. «Neuroprotection by hypothalamic peptide proline-rich peptide-1 in Abeta 25-35 model of Alzheimer's disease» // Alzheimer's & Dement. – 2008. – V. 4, № 5. – P. 332-344.
 12. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Kipriyan T.K., Sarkissian E.J., Chavushyan E.A., Meliksetyan I.B., Abrahamyan S.S., Grigorian Y.Kh., Avetisyan Z.A., Otieva N.A. «Protective Effect of a New Hypothalamic Peptide Against Cobra Venom and Trauma Induced Neuronal Injury» // Neurochemical Research (New York) . – 2001. – V. 26, № 8. – P. 1023-1038.
 13. Galvan V., Bredesen D.E. «Neurogenesis in the Adult Brain: Implications for Alzheimer's disease». CNS & Neurological Disorders - Drug Targets 2007, V. 6, P. 303-310.
 14. Giardino L., Zanni M., Fernandez M., Battaglia A., Pignataro O., Calza' L. «Plasticity of GABA(a) system during ageing: focus on vestibular compensation and possible pharmacological intervention» // Brain Res. – 2002. – V. 929, № 1. – P. 76-86.
 15. Hardy J., Selkoe D.J. «The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics» // Science. – 2002. – V. 297. – P. 353-356.
 16. Johnston A.R., Him A., Dutia M.B. «Differential regulation of GABA (a) and GABA (b) receptors during vestibular compensation» // Neuroreport. – 2001. –V. 12. – P. 597-600.
 17. Karst H., Joëls M. «Calcium currents in rat dentate granule cells are altered afteradrenalectomy» // Eur. J. Neurosci. –2001. – V. 14, №3. – P. 503-512.
 18. Lacor, P.N., Buniel, M.C., Furlow, P.W. et al. «A-beta oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease». Journal of Neuroscience 2007, V. 27, P. 796–807.
 19. Lindvall O., Kokaia Z. «Stem cells for the treatment of neurological disorders» // Nature. – 2006. – V. 441. – P. 1094-1096.
 20. Lu B., Chang J.H. «Regulation of neurogenesis by neurotrophins: implications in hippocampus-dependent memory» // Neuron Glia Biology. – 2005. – V. 1. – P. 1–8.
 21. Maurice T., Privat A. «Sigma1 receptor agonists and neuro-steroids attenuate beta 25–35-amyloid peptide-induced amnesia in mice through a common mechanism» // Neuroscience. – 1998. – V. 83. – P. 413–428.
 22. Owens D.F., Kriegstein A.R. «Is there more to GABA than synaptic inhibition» // Nat. Rev. Neuroscience. –2002. – V. 3, № 9. – P. 715–727.
 23. Pedotti P., Hoen. – P.A., Vreugdenhil E., Schenk G.J., Vossen R.H., Ariyurek Y., de Hollander M., Kuiper R., van Ommen G.J., den Dunnen J.T., Boer J.M., de Menezes R.X. «Can

- subtle changes in gene expression be consistently detected with different microarray platforms?» // BMC Genomics. – 2008. – V. 9. – P. 124.
24. Schenk G.J., Engels B., Zhang Y.P., Fitzsimons C.P., Schouten T., Kruidering M., de Kloet E.R., Vreugdenhil E. «A potential role for calcium / calmodulin-dependent protein kinase-related peptide in neuronal apoptosis: in vivo and in vitro evidence» // Eur. J. Neurosci. – 2007. – V. 26, № 12. – P. 3411-3420.
25. Shankar G.M., Li S., Mehta T.H. et al. «Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory» // Nature Medicine. – 2008. – V. 14. – P. 837– 842.
26. Tighilet B., Lacour M. «Gamma amino-butyric acid (GABA) immunoreactivity in the vestibular nuclei of normal and unilateral vestibular neurectomized cats» // Eur. J. Neurosci. – 2001. – V. 13. – P. 2255-2267.
27. Yamanaka T., Him A., Cameron S.A., Dutia M.B. «Rapid compensatory changes in GABA receptor efficacy in rat vestibular neurons after unilateral labyrinthectomy» // J. Physiol. – 2000. – P. 413-424.
28. Yenkovyan K., Safaryan K., Chavushyan V., Meliksetyan I., Navasardyan G., Sarkissian J., Galoyan A., Aghajanyan M. «Neuroprotective action of proline-rich polypeptide-1 in β -amyloid induced neurodegeneration in rats » // Brain Research Bulletin. - 2011. – V. 86. – P. 262-271.

Сведения об авторах

Варданян Анаит Вазгеновна- врач нейроэндокринолог, к.б.н. НАН Республики Армения, Институт Физиологии имени Л. А. Орбели, Армения (Ереван), E-mail: anahit5551786@mail.ru

Карапетян Кринстине Вазгеновна- млад. науч. Сотрудник, НАН Республики Армения, Институт Физиологии имени Л. А. Орбели, Армения (Ереван), E-mail: Karapetyanchristine@gmail.com

Алиева Мерей Бакытжанова- резидент 1 года обучения по специальности «Общая Неврология», Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, Республика Казахстан, г. Октобе. E-mail: Malyakosha@mail.ru

УДК 616.31:616.314

© А.Р. Восканян, Ф.С. Аюпова, С.Н. Алексеенко, В.Я. Зобенко, 2017

А.Р. ВОСКАНИЯН, Ф.С. АЮПОВА, С.Н. АЛЕКСЕЕНКО, В.Я. ЗОБЕНКО
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ДЕТЕЙ Г.АПШЕРОНСКА И СТАНИЦЫ
КРЫЛОВСКОЙ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ОСМОТРА.

Резюме. Изучен стоматологический статус 299 детей г. Апшеронска и ст. Крыловской. У большинства детей (100%) выявлен хороший и удовлетворительный (0 и 1) по Green-Vermillion уровень гигиены полости рта. Распространенность кариеса и его осложнений в группах детей отличалась незначительно ($p > 0,05$) и составила у детей в период начального сменного (1-ая группа), конечного сменного (2-ая группа) и постоянного (3-ья группа) прикуса соответственно 28,17%, 54% и 34,78%. Интенсивность кариеса (КПУ+кп) отличалась незначительно ($p > 0,05$) у детей 1-ой (0,70) и 3-ей (0,70) групп и была достоверно ($p < 0,05$) ниже во 2-ой (1,43) группе обследованных детей. Распространенность зубочелюстных аномалий (ЗЧА) отличалась незначительно ($p > 0,05$) в 2-ой (38,1%) и 3-ей группах (39,1%), и была достоверно ($p < 0,05$) ниже (21,1%) у детей 1-ой группы. Аномалии зубных рядов достоверно реже встречались в 1-ой группе (13,6%) в сравнении с 2-ой (41,3%) и 3-ей (26,1%) группами детей. Отличие распространенности аномалий окклюзии и сочетанных ЗЧА в различных возрастных группах было статистически не значимым ($p > 0,05$). Следует отметить, что ЗЧА у детей отличались многообразием проявлений и часто - сочетанным характером, в этой связи при профилактическом осмотре детей считаем целесообразным детально регистрировать имеющиеся отклонения от нормы, что позволит достоверно оценить результат лечебно-профилактических мероприятий. Особое внимание следует уделять факторам риска, выявление которых в ходе профилактического осмотра детей специалистом целесообразно сочетать с анкетированием их родителей.

Ключевые слова: стоматологические заболевания, факторы риска, профилактический осмотр, дети.

A. R. VOSKANYAN, F. S. AYUPOVA, S. N. ALEKSEENKO, V. J. ZOBENKO
DENTAL STATUS OF CHILDREN IN THE CITY OF APSHERONSK AND VILLAGES
KRY SVERDLOVSK KRASNODAR KRAI ACCORDING TO THE RESULTS OF
ROUTINE INSPECTION.

Summary. Studied the dental status of 299 children in the city of Apsheronsk, and art wingstion. Most of the children (100%) had good and satisfactory (0 and 1) according to Green-

Vermillion hygiene of the oral cavity. The prevalence of caries and its complications in the groups of children differed insignificantly ($p>0.05$) and made up of children during the early replacement (1st group), the final replacement (the 2nd group) and continuous (3rd force) occlusion respectively 28,17%, 54% and of 34.78%. The intensity of caries (CPU+KP) differed insignificantly ($p>0.05$) 1 (0,70) and 3rd (0,70) groups and was significantly ($p<0.05$) lower in the 2nd (1,43) group of examined children. The prevalence of dentoalveolar anomalies (DMD) differed insignificantly ($p>0.05$) 2-Oh (38.1 per cent) and 3rd groups (39,1%), and were significantly ($p<0.05$) lower (21.1 per cent) in children of the 1st group. Anomalies of the dentition significantly rarely met in the 1st group (13,6%) compared to 2nd (41,3%) and 3 (26,1%) groups of children. The difference in the prevalence of abnormalities of occlusion and combined, DMD in different age groups was not statistically significant ($p>0.05$). It should be noted that the DMD in children differed by the variety of manifestations and is often associated with nature, in this regard, the preventive examination of children we consider it appropriate to register details of existing deviations from the norm that will allow us to assess the result of treatment and preventive measures. Special attention should be paid to risk factors, detection of which in the course of preventive examination of children by a specialist is advisable to combine with anketition of their parents.

Keywords: dental diseases, risk factors, preventivesky survey, children.

Актуальность. По результатам исследований состояния стоматологического здоровья детей, проживающих на территории РФ и за рубежом, наиболее распространены кариес, заболевания пародонта и зубочелюстные аномалии (ЗЧА). При этом авторы обращают внимание на тесную их взаимосвязь и влияние на качество жизни детей. Согласно литературным сведениям, распространённость ЗЧА у детей на протяжении последних десятилетий увеличилась с 50% до 65-70% и не имеет тенденции к снижению [1,3,4,20]. Авторы публикаций в большей степени уделяют внимание распространённости ЗЧА, чем их структуре [5,6]. Однако, одним из ведущих моментов, определяющих план лечебно-профилактических мероприятий, являются разновидность ЗЧА и степень выраженности нарушений положения зубов, формы и размеров зубных дуг и их соотношения [13,15,20]. Следовательно, подробное исследование как распространённости, так и структуры ЗЧА у детей в регионах России, в том числе - Краснодарского края [9,16,19], остаётся одной из актуальных проблем в ортодонтии.

Цель исследования - изучить распространённость стоматологических заболеваний и факторов риска их возникновения у детей г. Апшеронска и ст. Крыловской.

Материал и методы исследования. Проведено стоматологическое обследование 299 детей в возрасте от 7 до 15 лет, проживающих в г. Апшеронска и ст. Крыловской. Обследованные дети были распределены на три группы: группа № 1 (п=213) – дети в период раннего сменного прикуса, группа № 2 (п=63) – дети в период позднего сменного прикуса, группа № 3 (п=23) – дети в период постоянного прикуса. Профилактический осмотр проводили при естественном освещении с применением стандартного набора стоматологических инструментов. Изучали наличие и состояние временных и постоянных зубов. Распространенность кариеса вычисляли в % на 100 обследованных. Интенсивность кариеса и его осложнений оценивали по значению индексов КП и КПУ. Уровень гигиены полости рта определяли с помощью ГИ по Green-Vermillion [8,12].

Выявляли аномалии положения зубов, формы, размеров и симметричности зубных дуг, окклюзионные соотношения в переднем и боковых отделах зубных дуг в сагиттальном, трансверсальном и вертикальном направлениях, факторы риска возникновения стоматологических заболеваний [15,20]. Результаты обследования регистрировали в составленной нами карте [2].

Статистическая обработка данных проводилась с вычислением средних величин (М) и их ошибок (m). Сравнение полученных в группах обследования показателей осуществляли по критерию (t) Стьюдента. Сравнение распространенности альтернативных признаков проводили с помощью критерия Пирсона (χ^2). Различия считались достоверными при величине $p < 0,05$ [7,10].

Результаты исследования. Распространенность кариеса в группах обследованных детей достигла 28,17% (группа №1), 54% (группа №2) и 34,78% (группа №1).

Результат изучения интенсивности кариеса и его осложнений оказался следующим. Среднее значение индекса КПУ+кп у детей группы № 1 был равным $0,70 \pm 0,09$, у детей группы № 2 - $1,43 \pm 0,20$, у детей группы № 3 - $0,70 \pm 0,23$.

Среднее значение ГИ по Green-Vermillion для всех групп ($0,27 \pm 0,03$), индекса КПУ+кп ($0,85 \pm 0,08$) подтверждают хороший уровень гигиены полости рта, низкую интенсивность кариеса и его осложнений у обследованных нами детей. (таблица 1).

При анализе распространенности ЗЧА у детей г. Апшеронска ст. Крыловской выявлено, что аномалии зубных рядов отдельно в возрастных группах встречаются: в группе № 1 – 13,6%, соответственно в группе № 2 – 41,30% и 26,1% в группе № 3 (таблица 2).

При анализе распространенности ЗЧА у детей г. Апшеронска и ст. Крыловской Краснодарского края выявлено, что только в группе № 1 аномалии зубных рядов отдельно

встречаются значительно ($p < 0,05$) реже 21,1%, чем в других сравниваемых группах 38,1% и 39,1% соответственно группе № 2 и группе № 3 (таб. 2).

Таблица 1

Стоматологический статус детей г. Апшеронск и ст. Крыловская по данным профилактического осмотра

Группы обследованных детей	распространенность кариеса (%)	Количество детей с различным уровнем гигиены полости рта (ГИ по Green-Vermillion) и их доля в группе обследованных		Среднее значение ГИ по Green-Vermillion ($M \pm m$)	Интенсивность кариеса КПУ+КП		
		хороший, удовлетворительный (0-1,0)	неудовлетворительный (2,0)		КП ($M \pm m$)	КПУ ($M \pm m$)	КПУ+КП ($M \pm m$)
Группа №1 ($n=213$)	($n=8$) 28,17	213 (100%)	0 (0%)	$0,23 \pm 0,03$	$0,67 \pm 0,08$	$0,03 \pm 0,02$	$0,70 \pm 0,09$
Группа №2 ($n=63$)	($n=34$) 54,00	63 (100%)	0 (0%)	$0,33 \pm 0,06$	$0,40 \pm 0,11$	$1,03 \pm 0,14$	$1,43 \pm 0,20$
Группа №3 ($n=23$)	($n=60$) 34,78	23 (100%)	0 (0%)	$0,43 \pm 0,11$	0	$0,70 \pm 0,23$	$0,70 \pm 0,23$
Всего детей ($n=299$)	($n=102$) 34,11	299 (100%)	0 (0%)	$0,27 \pm 0,03$	$0,56 \pm 0,06$	$0,29 \pm 0,04$	$0,85 \pm 0,08$

Таблица 2

Распространенность ЗЧА у детей г. Апшеронска и ст. Крыловской Краснодарского края

группа обследованных детей	Всего ЗЧА у обследованных детей (%)	Зубочелюстные аномалии		
		Зубных рядов	Окклюзии	Сочетанные
Группа №1 ($n=213$)	45	29	40	24
	21,1%	13,6%	18,8%	11,3%
Группа №2 ($n=63$)	24	26	31	33
	38,1%	41,3%	49,2%	52,4%
Группа №3 ($n=23$)	9	6	7	4
	39,1%	26,1%	30,4%	17,4%
Всего детей ($n=299$)	78	61	78	61
	26,1%	20,4%	26,1%	20,4%

Аномалии зубных рядов сопровождаются нарушением положения отдельных зубов или групп зубов. В свою очередь аномалиям окклюзии сопутствуют нарушения положения зубов и параметров зубных дуг. В этой связи нами предпринята попытка провести более подробный анализ частоты встречаемости отклонений от нормы отдельных характеристик зубных дуг и окклюзионных соотношений.

Изучали отклонения от нормальных параметров параметры формы, размеров и симметричности зубных дуг (таблица 3). Оказалось, что 20,4% обследованных детей имели нарушения зубных дуг. При этом форма зубных рядов была нарушена значительно реже (2,0% для верхнего ряда и 4,0% для нижнего ряда зубов), чем их симметрия (13,0% и 10,7% верхнего и нижнего рядов) и размеры (18,4% и 14,0% соответственно) при статистически значимом различии аномалии формы от остальных аномалий зубных рядов ($p < 0,05$). Для аномалий размеров и симметричности статистически значимого различия не выявлено. Различий в распространенности аномалий для верхнего и нижнего рядов не выявлено ни для одной аномалии в целом у всех обследованных детей ($n=299$) из г.Апшеронска и ст. Крыловской Краснодарского края ($p > 0,05$).

Таблица 3

Характеристика аномалии зубных рядов и их смыкания по результатам профилактического осмотра детей (г.Апшеронск и ст. Крыловская Краснодарского края)

Группы обследованных детей	Аномалии зубных рядов						
	всего	Верхний			Нижний		
		форма	размеры	симметрия	форма	Размеры	симметрия
Группа №1 ($n=213$, 100%)	29	1	26	21	7	21	21
	13,6%	0,5%	12,2%	9,9%	3,3%	9,9%	9,9%
Группа №2 ($n=63$, 100%)	26	2	24	15	3	16	9
	41,3%	3,2%	38,1%	23,8%	4,8%	25,4%	14,3%
Группа №3 ($n=23$, 100%)	6	3	5	3	2	5	2
	26,1%	13,0%	21,7%	13,0%	8,7%	21,7%	8,7%
Всего детей ($n=299$, 100%)	61	6	55	39	12	42	32
	20,4%	2,0%	18,4%	13,0%	4,0%	14,0%	10,7%

Рассматривали распространенность всех аномалий в выборках для групп различного возраста. Так в группе № 1 доля больных была равна 13,6%, в группе № 2 – 41,3% и в группе № 3 доля равнялась 26,1%. Статистически значимым ($p < 0,00001$) будет отличие доли больных в группе конечного сменного прикуса от доли для группы начального сменного

прикуса. В группе № 2 наблюдается наибольшая доля с аномалиями зубных рядов у детей из г.Апшеронска и ст. Крыловской.

Аномалии соотношения зубных рядов были выявлены у 26,1% обследованных детей. Во фронтальном отделе зубных рядов нарушения контактов зубов – антагонистов выявляли в вертикальном (2,7%), сагиттальном (3,3%) и трансверсальном (20,1%) направлениях (таблица 4).

В боковых отделах зубных рядов определяли нарушения в сагиттальном направлении как справа (3,0%), так и слева (2,3%) и реже, чем в трансверсальном направлении (соответственно 14,7% и 10,4%).

При трансверсальном направлении во всех отделах наблюдали статистически значимое отличие ($p < 0,0001$) от сагиттального и вертикального направлений.

В различных возрастных группах наибольшее распространение наблюдалось в группе № 2 и в трансверсальном направлении.

Таким образом, подробное изучение основных параметров зубных дуг и окклюзионных соотношений показало их изменчивость в периоды начального сменного, позднего сменного и постоянного прикуса. В этой связи зубные ряды и их соотношение могут быть подвержены целенаправленным изменениям, под воздействием ортодонтических лечебно-профилактических мероприятий.

Таблица 4

Характеристика смыкания зубных рядов по результатам профилактического осмотра детей (г.Апшеронск и ст. Крыловская Краснодарского края)

Группы обследованных детей	Аномалии соотношения зубных рядов									
	всего	сагиттальные			трансверсальные			Вертикальные		
		фронтальный	боковой справа	боковой слева	фронтальный	боковой справа	боковой слева	фронтальный	боковой справа	боковой слева
Группа №1 (n=213, 100%)	40 18,8%	6 2,8%	4 1,9%	4 1,9%	29 13,6%	24 11,3%	16 7,5%	5 2,3%	3 1,4%	3 1,4%
Группа №2 (n=63, 100%)	31 49,2%	1 1,6%	2 3,2%	2 3,2%	27 42,9%	18 28,6%	12 19,0%	2 3,2%	2 3,2%	4 6,3%
Группа №3 (n=23, 100%)	7 30,4%	3 13,0%	3 13,0%	1 4,3%	4 17,4%	2 8,7%	3 13,0%	1 4,3%	1 4,3%	1 4,3%
Всего детей (n=299, 100%)	78 26,1%	10 3,3%	9 3,0%	7 2,3%	60 20,1%	44 14,7%	31 10,4%	8 2,7%	6 2,0%	8 2,7%

Таблица 5

Факторы риска возникновения и прогрессирования ЗЧА у детей по результатам профилактического осмотра (г. Апшеронск и ст. Крыловская)

Группы обследованных детей	Отклонения от нормы по результатам профилактического осмотра детей							
	всего	вредные привычки	травма ЧЛЮ	Осанки	речи	дыхание	откусывание	жевание
Группа №1 (n=213)	9	3	0	0	4	7	0	0
	4,2%	1,4	0,0	0,0	1,9	3,3	0,0	0,0
Группа №2 (n=63)	9	6	0	1	4	4	2	2
	14,3%	9,5	0,0	1,6	6,3	6,3	3,2	3,2
Группа №3 (n=23)	2	1	1	0	0	1	0	0
	8,7%	0,5	0,5	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0
Всего детей (n=299)	20	10	1	1	8	12	2	2
	6,7%	3,3	0,3	0,3	2,7	4,0	0,7	0,7

Закключение и выводы. Таким образом, у большинства обследованных нами детей г. Апшеронска и ст. Крыловской выявлен хороший уровень гигиены полости рта, что подтверждало среднее значение ГИ по Green-Vermillion в пределах от $0,27 \pm 0,03$. Распространенность кариеса и его осложнений отличалась в периодах начального сменного (28,17 %), конечного сменного (54%) и постоянного (34,78 %) прикуса и, в среднем, была равна 66,25%. Интенсивность кариеса и его осложнений была наиболее высокой в конечном периоде сменного прикуса, где индекс КПУ+кп был равен $1,43 \pm 0,20$. Среднее значение индекса КПУ+кп оказалось равным $0,85 \pm 0,08$.

Распространённость ЗЧА в среднем составила 39,1%. При этом сочетанные ЗЧА (20,4%) встречались достоверно реже ($p < 0,05$), чем отдельные виды аномалий. Так, для зубных рядов доля равна 20,4%, а для окклюзии доля равна 26,1%. Подробное изучение основных параметров зубных дуг и окклюзионных соотношений показало их изменчивость в периоды начального сменного, позднего сменного и постоянного прикуса. Следовательно, зубные ряды и их соотношение в периоды их активного роста и развития могут быть подвержены целенаправленным изменениям под воздействием ортодонтических лечебно-профилактических мероприятий.

Полученные нами сведения показали отличия локализации нарушений и многообразие ЗЧА в периодах формирования прикуса. С нашей точки зрения, при профилактических осмотрах детей необходимо детально регистрировать отклонения от нормы формы, размеров, симметричности зубных рядов и окклюзии во фронтальном и боковых отделах в трёх взаимно-перпендикулярных направлениях. С учётом этих

проявлений ЗЧА анализировать в динамике эффективность лечебно-профилактических мероприятий у детей в ходе диспансерного наблюдения, особенно при наличии факторов риска. При изучении факторов риска возникновения и прогрессирования стоматологических заболеваний, в том числе ЗЧА, у детей следует проводить анкетирование родителей и особое внимание уделять «вредным» привычкам и функциональным нарушениям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аванесян Р. А. Распространённость кариеса зубов и некоторых аномалий ЗЧС среди детского населения г. Ставрополя // Медицинские науки. 2014. №5. С. 507. Avanesjan R. A. Rasprostranennost' kariesa zubov i nekotoryh anomalij ZChS sredi detskogo naselenija g. Stavropolja // Medicinskie nauki. 2014. №5. S. 507.
2. Алексеенко, С.Н. Обоснование выбора муниципальных образований и методики проведения профилактических осмотров ортодонтom детей Краснодарского края. / С.Н. Алексеенко, Ф.С. Аюпова, А.В. Восканян // Кубанский научный медицинский вестник. Краснодар. 2013. № 6 (141). С.27-32.
3. Алимский А. В. Возрастная динамика роста распространенности и изменения структуры аномалий зубочелюстной системы среди дошкольников и школьников // Стоматология. 2002. №5. С. 67–71. Alimskij A. V. Vozrastnaja dinamika rosta rasprostranennosti i izmenenija struktury anomalij zubocheljustnoj sistemy sredi doshkol'nikov i shkol'nikov // Stomatologija. 2002. №5. S. 67–71.
4. Алимский А. В., Долгоаршинных А. Я. Изучение возрастной динамики распространённости аномалий зубочелюстной системы среди детского населения // Ортодонтия. 2008. №2. С. 10–11. Alimskij A. V., Dolgoarshinnyh A. Ja. Izuchenie vozrastnoj dinamiki rasprostranennosti anomalij zubocheljustnoj sistemy sredi detskogo naselenija // Ortodontija. 2008. №2. S. 10–11.
5. Аюпова Ф.С., Восканян А.Р. Структура зубочелюстных аномалий у детей в регионах России, ближнего и дальнего зарубежья (обзор литературы). // Стоматология детского возраста и профилактика. 2016. Том XV. № 3 (58). С.49-55.
6. Аюпова Ф.С., Восканян А.Р. Распространённость и структура ЗЧА у детей. // Ортодонтия. 2016. №3 (75). С.2-6.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М., Практика, 1998. – 459 с.
8. Кузьмина Э. М. Модель проведения эпидемиологического стоматологического обследования по критериям Всемирной организации здравоохранения // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2007. №6. С. 13–16. Kuz'mina E. M. Model' provedenija jepidemiologicheskogo stomatologicheskogo obsledovanija po kriterijam Vsemirnoj organizacii zdavoohranenija // Problemy standartizacii v zdavoohranenii. 2007. №6. S. 13–16.
9. Кузьмина, Э.М. Стоматологическая заболеваемость детского населения Краснодарского края по данным эпидемиологического обследования 2007 г. / Э.М. Кузьмина, М.В. Турьянская // Dental Forum. – 2010. – №4 (36). – С. 30-31.
10. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Пер. с англ. – М., Практика, 2011. – 480 с.

11. Леонтьев В. К., Пахомов Г. Н. Профилактика стоматологических заболеваний. – М., 2006. – 416 с.
12. Леонтьев В.К., Кисельникова Л.П. Детская терапевтическая стоматология. – М., 2017. – 952 с.
13. Леонтьев, В.К. Концептуальные подходы к разработке протоколов ведения больных в стоматологии // В.К. Леонтьев, А.Ю. Малый / Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2007. – № 6. – С. 5-10.
14. Паршин Д.В. Выявление частоты встречаемости факторов риска возникновения основных стоматологических заболеваний. // Институт стоматологии. – 2006. – Т. 1. – № 30. – С.80-83.
15. Персин Л. С., Елизарова В. М., Дьякова С. В. Стоматология детского возраста / Учебная литература для медицинских вузов. Изд. 5-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 2006. – 640 с. Persin L. S., Elizarova V. M., Dyakova S. V. Stomatologiya detskogo vozrasta / Uchebnaya literatura dlya meditsinskikh vuzov. Izd. 5-е, pererab. i dop. – М.: Meditsina, 2006. – 640 s.
16. Романов, Д.О. Сравнительная оценка распространённости ЗЧА и деформаций у детей отдельных районов Краснодарского края. Сб. научных трудов. – М. – Краснодар, 2006. – С.140-142. Romanov D. O. Sravnitel'naja ocenka rasprostranennosti ZChA i deformacij u detej otдел'nyh rajonov Krasnodarskogo kraja. Sb. nauchnyh trudov. – М.-Krasnodar, 2006. – S. 140-142.
17. Сирак, С.В. Стоматологическая заболеваемость детского населения Ставропольского края до и после внедрения программы профилактики / С.В. Сирак, И.А. Шаповалова, Е.М. Максимова, С.Н. Пригодин // Стоматология детского возраста и профилактика. 2009. Т.8. № 1. С. 64-66.
18. Сирак С. В., Хубаев С. З., Хацаева Т. М. Распространённость аномалий зубочелюстной системы среди детского населения г. Грозного // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011. Т. 24. №4. С. 92–93. Sirak S. V., Hubaev S. Z., Hacaeva T. M. Rasprostranennost' anomalij zubocheljustnoj sistemy среди detskogo naselenija g. Groznogo // Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2011. T. 24. №4. S. 92–93.
19. Турьянская М.В. Стоматологический статус детей Краснодарского края // Dental Forum. 2012. №3 (37). С. 99.
20. Хорошилкина Ф. Я. Руководство по ортодонтии. – М.: Медицина, 2011. 221 с. Khoroshilkina F. Ya. Rukovodstvo po ortodontii. – М.: Meditsina, 2011. 221 s.
21. Чуйкин, С.В. Факторы риска возникновения зубочелюстных аномалий у детей / С.В. Чуйкин, Г. Г. Акантьева, Т.В. Снеткова и др. // Проблемы стоматологии. 2010. № 4. С. 55-60.

Сведения об авторах

Восканян Армине Рафиковна - Кафедра детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ, асс. каф., Краснодар ул. Седина,4, voskanyan82@mail.ru

Аюпова Фарида Сагитовна - Кафедра детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ, доцент каф., к.м.н., Краснодар ул. Седина,4

Алексеев Сергей Николаевич - Кафедра профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии ФГБОУ ВО КубГМУ, ректор, заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, доцент, Краснодар ул. Седина,4

Зобенко Владимир Яковлевич - Кафедра общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины ФГБОУ ВО КубГМУ, доцент, кандидат технических наук, Краснодар ул. Седина,4

УДК 611.636:57.044:51.76
© И.С. Волошина, 2017

И.С. ВОЛОШИНА

**ОЦЕНКА ИЗМЕНЧИВОСТИ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФОРМЫ
СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКОВ КРЫС МЕТОДОМ ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ
МОРФОМЕТРИИ**

Государственное учреждение Луганской народной республики «Луганский
государственный медицинский университет им. Святителя Луки» (г. Луганск, ЛНР)

Резюме. В представленной работе приведены данные о визуализации изменчивости формы семенных пузырьков половозрелых крыс контрольных групп, и в отдаленные сроки после ингаляционного воздействия на организм животных эпихлоргидрина. В ходе проведенного исследования было создано графическое изображение анализа главных компонент всех конфигураций семенных пузырьков крыс контрольной и экспериментальной серий, дендрограммы распределения форм семенного пузырька, а также выделено 3 и 4 кластера формы семенных пузырьков контрольной и экспериментальной серий соответственно.

Ключевые слова: семенные пузырьки, геометрическая морфометрия, крыса.

I.S. VOLOSHINA

**EVALUATION OF VARIABILITY OF MORPHOMETRIC INDICATORS OF THE FORM
OF THE RATS SEMINAL VESICLES BY METHOD OF GEOMETRIC MORPHOMETRY**

State Establishment of the Lugansk People's Republic "Lugansk State Medical
University St. Luke" (Lugansk, LPR)

Abstract. The present work presents data of visualization on variability of the shape of the seminal vesicles of mature rats in the control and After long time of inhalation exposure to epichlorohydrin. In the course of the study was to create a graphic image of a principal components analysis of all configurations of the seminal vesicles of rats of control and experimental series, to create a dendrograms of forms distribution of the seminal vesicle, and allocated 3 and 4 forms of the cluster of seminal vesicles of control and experimental series, respectively.

Keywords: seminal vesicles, geometric morphometrics, rat.

Актуальность. Важными базовыми характеристиками органов является их форма и размер. В последнее время в исследованиях морфологических объектов активно развивается существенно новый подход к изучению разнообразия формы морфологических объектов - геометрическая морфометрия [7, 8, 10], что представляет собой особый аналитический инструмент, который позволяет оценивать разнообразие формы, исключая влияние

размерного фактора [5]. Возможность количественного сравнения объектов по их форме независимо от размеров достигается, прежде всего, не тривиальностью способа описания формы с помощью точек координат вместо расстояний между ними [4]. В основе данного подхода лежит концепция многомерного пространства форм, осями которого являются переменные формы. Каждый отдельный объект (отдельная форма) представляется как точка этого пространства [6].

В геометрической морфометрии следует понимать новый подход к сравнению форм, соединяющий метод трансформационных решеток со специфическими количественными методами. Он представляет собой совокупность методов алгебры многомерного аналитического анализа координат меток, которые в совокупности описывают конфигурацию морфологических объектов. Основными задачами геометрической морфометрии в морфологических исследованиях является объективизация оценки формы органов и разработка методов, которые обнаруживают различия между этими формами [2].

Цель работы проанализировать изменчивость морфометрических показателей семенных пузырьков половозрелых крыс в отдаленные сроки после ингаляционного воздействия эпихлоргидрина с использованием метода геометрической морфометрии.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 60 белых крысах-самцах, которые были введены в эксперимент в возрасте 12 недель с начальной массой 130-150 г. Животные были получены из вивария ГУ «Луганский государственный медицинский университет». Содержание и манипуляции над животными выполнялись в соответствии с основными этическими принципами в сфере биоэтики, которые изложены в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», которая была ратифицирована в 1985 году в Страсбурге [9], согласно стандарту идентичному международному документу OECD Test № 421 «Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test» (OECD Тест № 421 «Скрининговое исследование репродуктивной/эмбриональной токсичности») [1], согласно рекомендациям «Про правовые, законодательные и этические нормы и требования при выполнении научных морфологических исследований» [3].

Крысы были разделены на контрольную и экспериментальную серию. Контрольную серию (К) составляли интактные крысы. Экспериментальная серия – серия I была представлена крысами, которые подвергались ингаляционному воздействию эпихлоргидрина в концентрации 10 мг/м³ в течение 60 дней, 5 дней в неделю, 5 часов в сутки. Эпихлоргидрин произведен на Merck-Schuchardt (Schuchardt, 8011, Hohenbrunn bei München, Deutschland). Art. 803296. WGK-3. VbFA II. Spezifikation 0279189. R: 45-10-E23/24/25-34-43. S: 53-9-44.

Условия создавались с помощью специальной установки, которая состоит из затравочной камеры и камеры, в которой поддерживалась необходимая концентрация действующего вещества; датчика толуола и вспомогательного оборудования. Каждая серия была разделена на пять групп (по 6 крыс в каждой) в соответствии со сроками выведения животных из эксперимента на 1, 7, 15, 30 и 60 сутки. После окончания опыта животных взвешивали на лабораторных весах и выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом, соблюдая «Методических рекомендаций по выводу лабораторных животных из эксперимента». Органы изымали единым комплексом с окружающей жировой тканью и тщательно препарировали и фотографировали.

С помощью утилиты tpsUtil получали файлы существующих фотоснимков семенных пузырьков с расширением .tps. Гомологичные метки-Лэндмарки, общим количеством 12, выставляли по продольной оси органа с помощью экранного дигитайзера tpsDig2. Каждой из точек давали значения x-, y-координат в ортогональной системе осей. Для получения масштаба возможного смещения оценок межгрупповых морфологических различий, обусловленных расстановкой гомологичных меток и процессом оцифровки изображений, расстановка меток проводилась дважды. Главным свойством анализа с использованием метода геометрической морфометрии является возможность количественной оценки различий в форме морфологических объектов. Для проведения канонического анализа прокрустовых координат и анализа главных компонент использовали программу MorphoJ. После Прокрустового наложения получали форму, основанную на ковариационном матриксе прокрустовых координат. Получали значение суммы квадратов отклонения меток от центроида. После этого определяли процент дисперсии, который объясняет вариабельность формы органа в каждой из главных компонент. Кластерный анализ формы семенных пузырьков осуществляли в программе PAST.

Результаты и обсуждение. В данной работе важно было оценить влияние эпихлоргидрина на изменчивость формы семенных пузырьков половозрелых крыс. После прокрустового наложения было получено формы, основанные на ковариационном матриксе прокрустовых координат. При этом значение суммы квадратов отклонения меток от центроида составило 0,553. Первая главная компонента объясняет 46,12% дисперсии. Вторая и третья компоненты отражают различные уровни, что вместе объясняют 41,57% дисперсии. Каждая из главных компонент после третьей объясняет менее 5% общей дисперсии (уровень, ассоциированный с шумовыми векторами). Около 96,5% дисперсии аккумулируется на шестой главной компоненте. В то время, как первый вектор, объясняя значительную долю дисперсии, показывает большую статистическую стабильность, следующие оси - градиент,

который ассоциирован с менее стабильными компонентами (рис. 1).

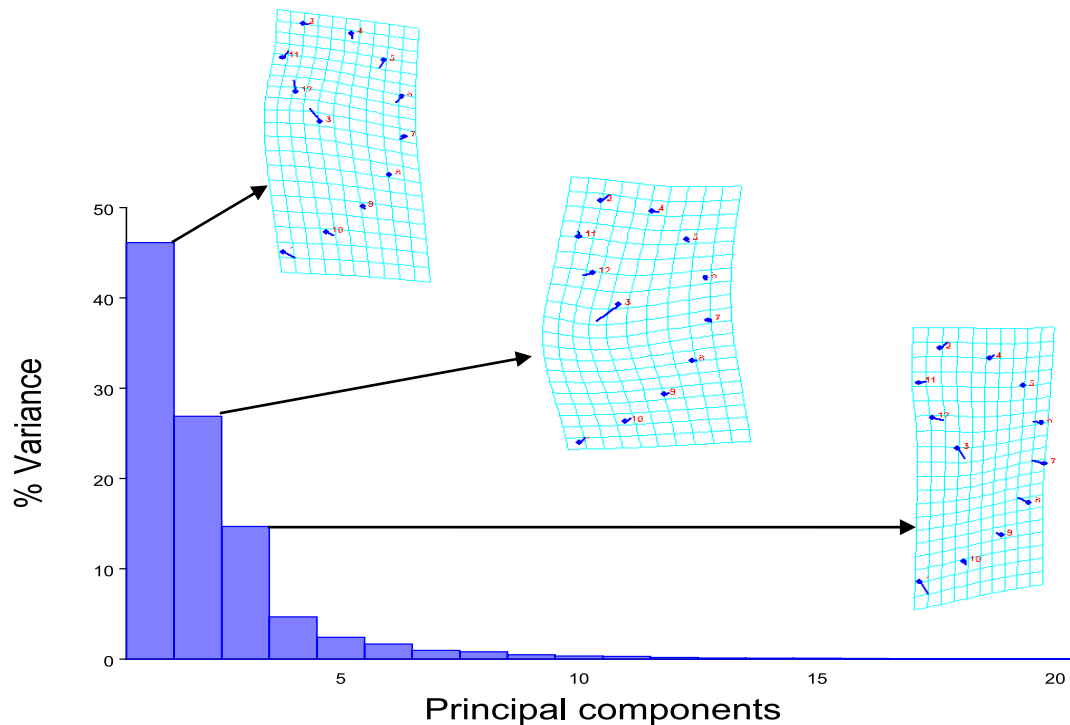


Рис. 1. Графическое изображение анализа главных компонент всех конфигураций семенных пузырьков крыс контрольной серии. Распределение дисперсий вдоль главных компонент и деформационные решетки для первых трех главных компонент.

Первая компонента описывает сокращение крючка семенного пузырька и смещение верхушки последнего в сторону перехода «тело-крючок». Кроме того, смещение дистальной и проксимальной участков тела в противоположных направлениях способствуют уменьшению кривизны продольной оси тела семенного пузырька. Вторая главная компонента описывает увеличение длины крючка семенного пузырька и отклонения его верхушки в сторону от продольной оси. При этом значительные изменения со стороны формы тела не наблюдаются за исключением сокращения проксимальной части последнего. Третья главная компонента описывает уменьшение кривизны изгиба тела семенного пузырька, которое зависит от векторов, направленных из среднего участка тела в сторону крючка. К тому же сам крючок «приближается» к телу, о чем свидетельствуют векторы, направленные в другом направлении. Следующая компонента характеризуется отклонением проксимального участка тела от крючка и, напротив - сближением дистального участка тела с крючком. Таким образом, продольная ось тела приобретает S-образную форму. Интересна форма семенного пузырька, которую объясняет пятая компонента. Смещение верхушки крючка и перехода «тело-крючок» в одном направлении (в сторону тела) и направления

векторов меток середины крючка - предопределяет форму органа в виде незамкнутого кольца, которое образовано дистальной частью тела и крючком семенного пузырька. Таким образом, в результате кластерного анализа у животных контрольной серии, было выделено 3 кластеры форм семенного пузырька.

В результате прокрустового наложения, основанного на ковариационном матриксе прокрустовых координат, было получено форму семенного пузырька крыс, которые в эксперименте подвергались воздействию эпихлоргидрина. Так, значение суммы квадратов отклонения меток от центроида составило 0,881. Первая главная компонента, имея собственное значение 0,015, объясняет 52,81% дисперсии. Вторая главная компонента, в свою очередь, оказалась на уровне 0,006, что объясняет 21,93% дисперсии. Таким образом, кумулятивное значение дисперсии указанных выше компонент составило 74,74%. Начиная с четвертой главной компоненты, каждая из них объясняет менее 5% общей дисперсии. На девятнадцатой компоненте кумулируется около 99,996% дисперсии.

В результате проведенного анализа главных компонент установлено, что общая дисперсия формы семенных пузырьков крыс, подвергавшихся воздействию эпихлоргидрина, оказалась на уровне 0,029. Были рассчитаны коэффициенты главных компонент, которые позволили использовать их для дальнейшего анализа формы семенных пузырьков. Первая главная компонента описывает сокращения длины крючка семенного пузырька и приближения верхушки последнего к переходу «тело-крючок». При этом векторы дистальной и проксимальной частей тела семенного пузырька имеют разное направление. Таким образом, орган становится более удлинённым и имеет относительно короткий крючок по отношению к длине тела. Вторая главная компонента, в свою очередь, описывает незначительное удлинение тела семенного пузырька. При этом векторы смещения верхушки и середины крючка направлены в сторону дистальной части тела, формируя, таким образом, образование, похожее на незамкнутый круг. Основными характерными признаками третьей главной компоненты является направление векторов меток середины тела в сторону крючка. Верхушка же последнего смещается в направлении проксимальной части тела. Вектор перехода «тело-крючок» имеет практически противоположное направление. Четвертая главная компонента привлекает более значительные изменения формы середины и проксимальной части тела семенного пузырька в то время, как форма крючка практически не меняется. В результате проведенного кластерного анализа были получены некоторые группы форм семенного пузырька. Следует обратить внимание на то, что количество кластеров в этой серии крыс по отношению к контролю возросло до 4 (рис. 2).

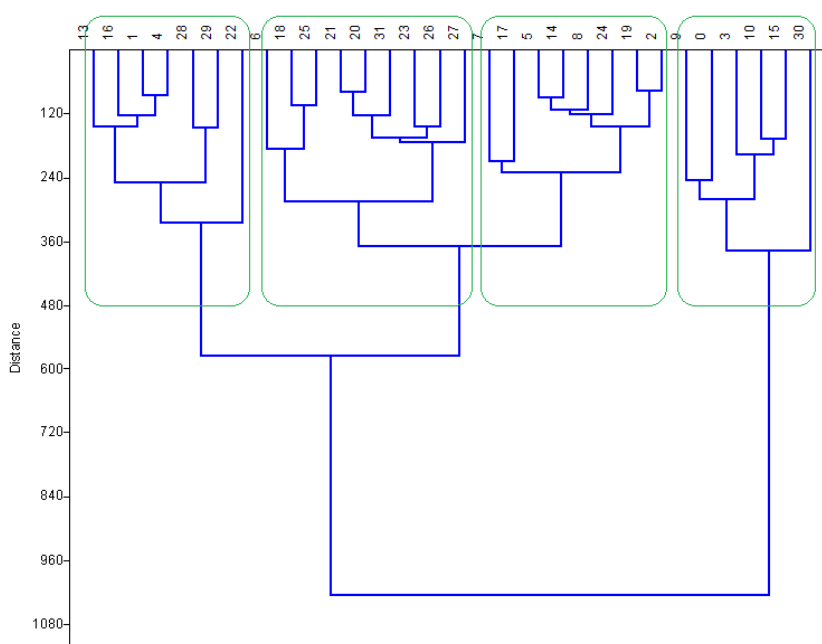


Рис. 2. Дендрограмма распределения форм семенного пузырька крыс, подвергавшихся воздействию эпихлоргидрина. 4 кластера формы семенного пузырька.

Таким образом, размах изменчивости формы семенных пузырьков, обусловленный воздействием паров эпихлоргидрина на организм половозрелых крыс, значительно больше изменчивости в группах контрольной серии. Длительное воздействие паров эпихлоргидрина на организм крыс обуславливает образование дополнительных форм семенных пузырьков.

Выводы. В результате проведенного исследования у половозрелых животных, которые в эксперименте подвергались воздействию паров эпихлоргидрина, было выделено 4 кластера формы семенных пузырьков: с укороченной длиной крючка семенного пузырька и приближенной к его верхушке у места перехода «тело-крючок»; с незначительным удлинением тела семенного пузырька со смещением верхушки и середины крючка в сторону дистальной части тела с вектором перехода «тело-крючок» в обратном направлении; изменения формы середины и проксимальной части тела семенного пузырька без изменения формы крючка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евразийский совет по стандартизации, метрологии и сертификации (ЕАСС). Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке репродуктивной/эмбриональной токсичности (скрининговый метод). М.: Стандартиформ; 2013: 18.
2. Злобін Ю.А., Скляр В.Г., Бондарева Л.М., Кирильчук К.С. Концепція морфометрії у

сучасній ботаніці. Чорноморський ботанічний журнал. 2009; Т.5, № 1: 5–22.

3. Мишалов В.Д. Чайковский И.В., Твердохлеб Ю.Б. О правовых, законодательных и этических нормах и условиях при выполнении научных морфологических исследований. Морфология. 2007; Т.1, № 2: 108-115.

4. Павлинов И.Я. Анализ изменчивости формы третьего верхнего коренного у скальных полевок рода *Alticola* (Cricetidae) методами геометрической морфометрии. Зоологический журнал. 1999; Т.78, № 1: 78–83.

5. Павлинов И.Я. Геометрическая морфометрия – новый аналитический подход к сравнению компьютерных образов. Информационные и телекоммуникационные ресурсы в зоологии и ботанике. СПб., 2001: 65–90.

6. Павлинов И.Я. Геометрическая морфометрия черепа мышевидных грызунов (Mammalia, Rodentia): связь формы черепа с пищевой специализацией. Журнал общей биологии. 2000; Т.61, № 6: 583–600.

7. Павлинов И.Я. Разнообразие формы: новые подходы. Стратегия изучения биоразнообразия наземных животных. М., 1995: 44–50.

8. Adams D.C., Rohlf F.J., Adams D.C., Slice D.E. Geometric morphometrics: ten years of progress following the «revolution». – 2002. [Electronic resource]. Mode of access: <http://life.bio.sunysb.edu/morph/review/review.html>

9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experim. and other scientific purposes. Coun. of Europe, Strasbourg, 1986.-53p.

10. Rohlf F.J. Relative warps analysis and example of its application to mosquito wings. Contributions to morphometrics. – Madrid: C.S.C.I., 1993: 131–160.

Сведения об авторах:

Волошина Ирина Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент, ГУ ЛНР "Луганский государственный медицинский университет им.Святителя Луки", доцент кафедры онкологии, радиологии и трансфузиологии, адрес: 91045, кв. 50-летия Обороны, 1-г, г. Луганск, ЛНР.e-mail: is_voloshina@mail.ru

УДК 616.61-073.75

© Гимазиев Д.Р., Байков Д.Э., Нуриахметов Р.Р., Кудряшов В.В., Ким Д.А., 2017

**ГИМАЗИЕВ Д.Р., БАЙКОВ Д.Э., НУРИАХМЕТОВ Р.Р., КУДРЯШОВ В.В., КИМ Д.А.
ОБЗОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА
ПОЧКИ С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ.**

Башкирский государственный медицинский университет

Резюме. В представленной работе описан клинический случай, включающий в себя тактику лечебно-диагностических процедур у пациента М. 47 лет с хроническим гломерулонефритом с исходом в нефросклероз, состоянием после трансплантации почки на наружную подвздошную артерию, получавшему заместительную терапию на аппарате «искусственная почка». С целью определения анатомического и функционального состояния почки для дальнейшей тактики ведения пациента была выполнена мультиспиральная компьютерная томография, включающая в себя нативную, безконтрастную фазу и фазы с внутривенным болюсным усилением, предусматривающие последовательное сканирование с получением изображений в артериальную, венозную, паренхиматозную стадии контрастирования. При анализе полученных изображений были выявлены значительные отклонения от рентггенсемиотики почек в норме, позволившие скорректировать тактику проводимого лечения.

Ключевые слова: трансплантология, нефросклероз, мультиспиральная компьютерная томография, болюсное контрастирование, кортикомедулярная дифференциация, трансплантатэктомия.

**GIMAZIEV D.R., BAIKOV D.E., NURIAKHMETOV R.R., KUDRYASHOV V.V., KIM D.A.
REVIEW OF A CLINICAL CASES ASSESSEMENT OF THE TRANSPLANT KIDNEY
USING COMPUTED TOMOGRAPHY**

Bashkir State Medical University

Summary. In the presented work, a clinical case is described, which includes tactics of medical-diagnostic procedures in a patient of M. 47 years old with chronic glomerulonephritis with an outcome in nephrosclerosis, a condition after kidney transplantation to the external iliac artery, who received substitution therapy on the artificial kidney apparatus. With the purpose of determining the anatomical and functional state of the kidney for further management of the patient, a multislice computed tomography was performed, including the native, non-contrast phase and phases with intravenous bolus enhancement, which consistently scan to obtain arterial, venous,

parenchymal stages of contrast. When analyzing the images, significant deviations from renal X-ray seismicity were revealed, which made it possible to correct the tactics of the treatment.

Keywords: *transplantology, nephrosclerosis, multispiral computed tomography, bolus contrast, corticomedullary differentiation, transplantectomy.*

Введение. В настоящее время проблема хронической почечной недостаточности является одной из наиболее значимых в медицине. Связанно это, прежде всего, с тем, что существенно снижается не только качество, но и продолжительность жизни пациентов с этим заболеванием. Пути решения данной проблемы предусматривают как пассивные, так и активные лечебно-профилактические мероприятия. Последние, включают в себя методики трансплантации. На сегодняшний день имеется три метода пересадки почки: на наружную, внутреннюю, общую подвздошную артерию. Но, для успешного выполнения оперативного вмешательства, необходим целый комплекс инструментальной диагностики, включающий в себя различные методы интроскопии. Клиническая оценка пациентов с дисфункцией почечного трансплантата состоит из выбора разнообразных визуальных диагностических методов включая ультразвуковое исследование (УЗИ), изотопные методы исследования, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и экскреторную урографию [1]. Основным методом визуализации здесь и по настоящее время остается ультразвуковое исследование. Но вместе с тем, метод не вполне позволяет адекватно оценить анатомическую картину почки, её функциональное состояние, степень кровоснабжения, что является необходимым критерием у клиницистов, для принятия решения о дальнейшей тактике ведения пациента.

Почки можно отлично анализировать посредством КТ благодаря типичным характеристикам их контрастного усиления, которые позволяют оптимально визуализировать почечную паренхиму, поражения почек и почечных сосудов [2]. КТ стала методом выбора среди диагностических изображений для оценки потенциальных доноров почки. КТ используют для исключения предшествующих заболеваний почек и составления точной предоперационной карты сосудистой анатомии. На основе этих данных принимается решение, какую именно почку следует эксплантировать, и планируется операция [3]. В дополнении к определению артериальной анатомии, трехфазная мультиспиральная КТ обеспечивает прекрасную картину венозной анатомии. Высокоинформативное определение почечной паренхимы, экскреторную фазу для оценки выделительной функции. Мы использовали этот метод вместо традиционной ангиографии [4]. Также данный метод позволяет получить необходимую информацию о состоянии почек

донора. Использование предоперационных изображений для определения размеров, функций и анатомических параметров для планирования наиболее безопасной тактики пересадки почки. В решении данной задачи использовалась трехфазная мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием [5].

В последнее десятилетие наметилась тенденция все более широкого применения метода компьютерной томографии с болюсным усилением в определении состояния пораженной почки при ХПН. И, несмотря на то, что контрастное вещество, используемое при КТ, обладает определенными свойствами нефротоксичности, но под прикрытием гемодиализа методика позволяет значительно расширить спектр диагностических возможностей и ответить на целый ряд вопросов, таких как анатомическое и функциональное состояние почки, её кровоснабжение, жизнеспособность почки после трансплантации. Тем не менее применение метода в клинической практике до сих пор остается до конца не реализованным. В связи с этим ниже представлен случай из собственной практики.

Цель исследования. Целью нашего исследования явилась возможность оценить кровоснабжение, анатомическое и функциональное состояние трансплантата с помощью КТ, с последующими рекомендациями по сохранению трансплантированного органа или решением вопроса о плановой трансплантатэктомии, в связи с нахождением в организме нефункционирующей чужеродной почки, представляющей собой очаг хронической внутренней инфекции.

Материалы и методы исследования. Было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование пациента М. в возрасте 47 лет, обратившегося в консультативную поликлинику клиники БГМУ. Был проведен объективный осмотр пациента, изучен анамнез, взяты анализы крови (диурез отсутствует с 2007 года), выполнено УЗИ, КТ исследование было проведено на мультиспиральном 128-срезовом компьютерном томографе OPTIMA 660 фирмы GE. Подготовка к исследованию включала в себя регистрацию сведений о пациенте в базе томографа, выборе программы сканирования и позиционировании пациента в горизонтальной плоскости на томографическом столе. Сканирование осуществлялось в непрерывном режиме с толщиной выделяемого среза 0,6 мм. После проведения нативного исследования сканирование повторялось с внутривенным болюсным введением не ионного йодсодержащего контрастного вещества с концентрацией активного компонента 350 мг на мл в объеме 1 мл на килограмм массы обследуемого и скоростью введения 4 мл в секунду. Подача контрастного вещества осуществлялась автоматическим шприцом инжектором через катетер, установленный в правую

кубитальную, локтевую вену. На полученных изображениях, в зависимости от фазы усиления оценивали кровенаполнение почек, наличие кортико-медуллярной дифференциации.

Результаты. Пациент отмечал ухудшение общего состояния, слабость, боли в области трансплантата. По результатам полученных анализов: в общем анализе крови отмечалась нормохромная анемия, снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитоз, в биохимическом анализе крови (перед гемодиализом) уровень креатинина 0,954 мМ/л, мочевины 15,1 мМ/л. По результатам УЗИ: собственные почки уменьшены в размерах, правая почка 53x25x43 мм, левая почка 56x32x32 мм, гиперэхогенны, кортико-медуллярная дифференциация сглажена, паренхима истончена. Трансплантированная почка слегка увеличена, размеры 90x59x69 мм, паренхима истончена. По факту проведенных исследований встал вопрос о целесообразности нахождения трансплантированной почки в организме пациента. Для уточнения состояния (функционирования) трансплантированной почки, состояния ее кровотока и выделительной функции была выполнена мультиспиральная компьютерная томография с болюсным усилением.

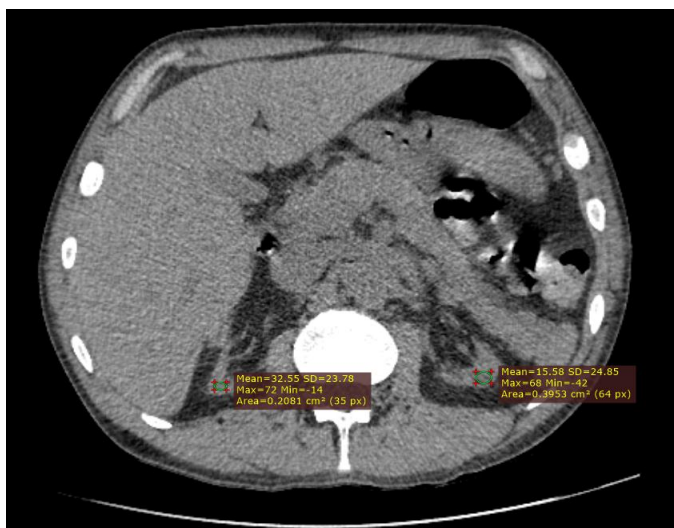


Рис. 1. Нативная КТ собственных почек.

В результате в нативную фазу сканирования расположение почек типичное, правая расположена на уровне Th12-L1, левая на уровне L1-L2, собственные почки уменьшены в размерах, правая почка 54.5x26x44 мм, левая почка 64.5x33.5x31 мм, плотность паренхимы 35 HU у правой почки, 34 HU у левой почки, паренхима обеих почек однородной структуры, толщина паренхимы неравномерная от 7 до 11 мм, контуры почек четкие, неровные, паранефротическая клетчатка не инфильтрирована.

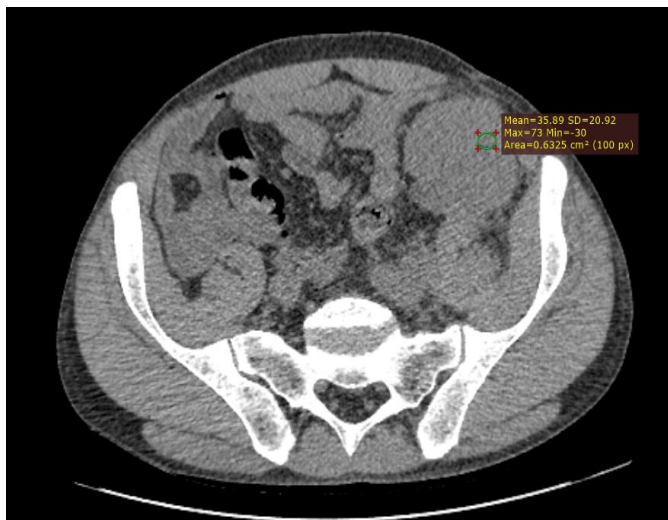


Рис. 2. Нативная КТ трансплантированной почки (в левой подвздошной области).

В левой подвздошной области определяется почечный трансплантат, несколько увеличенный в размерах, 91x59x69 мм, плотность паренхимы трансплантата до 37 НУ, паренхима неоднородной структуры за счет известковых включений в чашечно-лоханочной системе, толщина паренхимы до 12мм, контуры четкие, ровные (рис. 2).

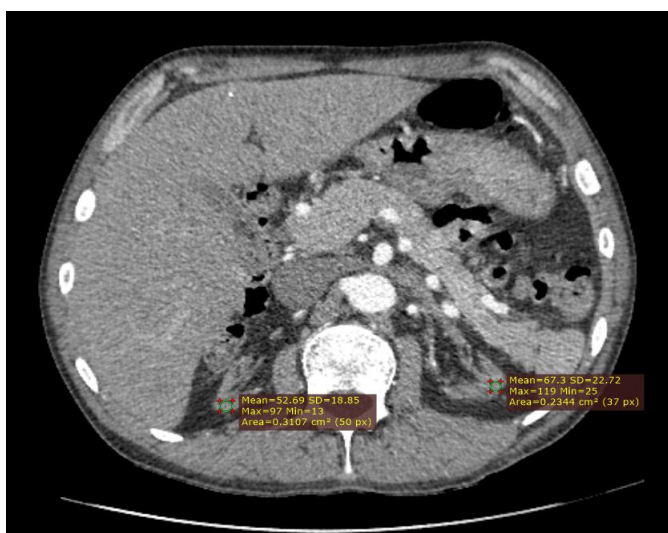


Рис. 3. КТ собственных почек в артериальную фазу.

При КТ с динамическим болюсным усилением, в артериальную фазу контрастирования выявлено равномерное накопление контрастного вещества в почках плотностью до 67 НУ, паренхима однородной структуры, кортико-медуллярная дифференциация не определяется (рис. 3).

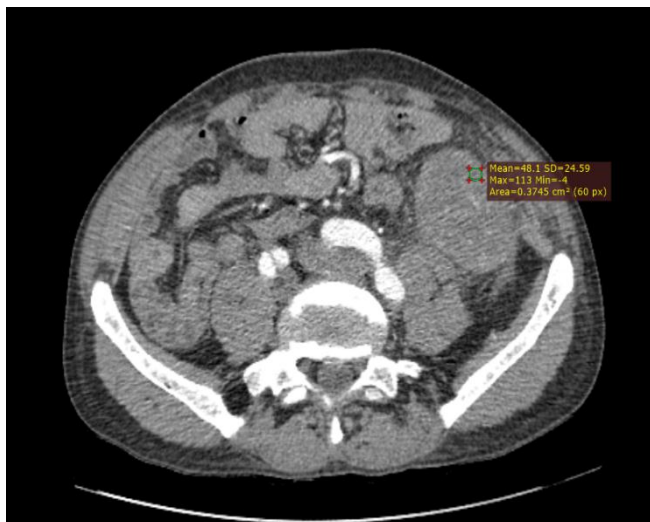


Рис. 4. КТ трансплантированной почки в артериальную фазу.

В артериальную фазу контрастирования на наружной подвздошной артерии определяется почечный трансплантат, дефекты контрастирования в просвете сосудов отсутствуют, накопление контрастного вещества в трансплантате равномерно повышается, плотность до 48 НУ, кортико-медуллярная дифференциация не выражена, определяется расширение ЧЛС, преимущественно за счет увеличения чашечек, признаки гидронефротической трансформации паренхимы почки (рис. 4).



Рис. 5. КТ собственных почек в венозную фазу.

В венозной фазе плотность паренхимы равномерно сохраняется до 67 НУ, паренхима однородной структуры, кортико-медуллярная дифференциация не определяется (рис. 5).

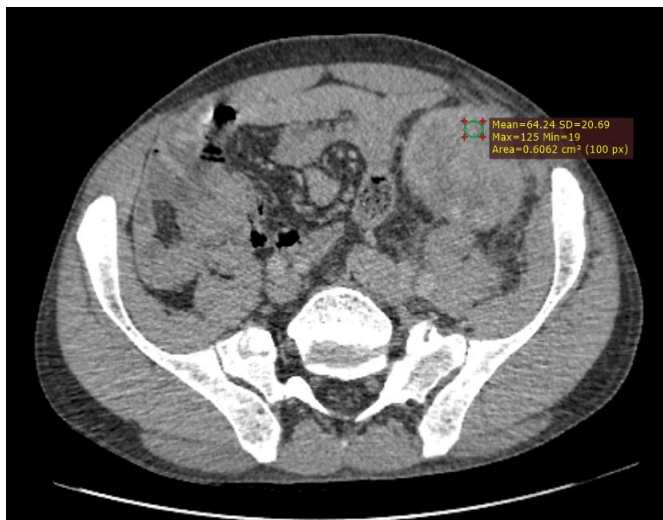


Рис. 6. КТ трансплантированной почки в венозную фазу.

В венозной фазе плотность трансплантата равномерно повышается до 64 НУ, кортико-медуллярная дифференциация не выражена (рис. 6).



Рис. 7. КТ собственных почек в паренхиматозную фазу.

В паренхиматозной фазе плотность почек повышается до 75 НУ, паренхима однородной структуры, кортико-медуллярная дифференциация не определяется (рис. 7).

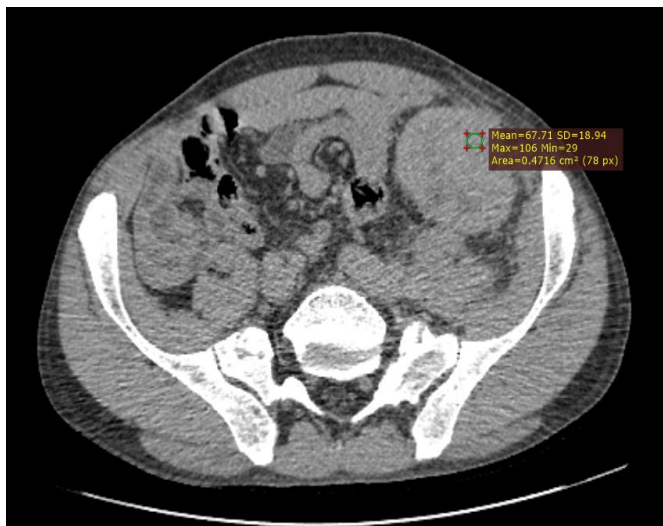


Рис. 8. КТ трансплантированной почки в паренхиматозную фазу.

В паренхиматозной фазе плотность трансплантата равномерно повышается до 68 НУ, кортико-медуллярная дифференциация не прослеживается (рис. 8).

В результате полученных данных, о состоянии почек у этого пациента, мы выявили значительные отклонения от нормальных анатомических и функциональных показателей, рентгенсиомиотику гидронефротической трансформации почечного трансплантата, что в дополнении к нарастающей отрицательной динамике клинической картины, ухудшения общего самочувствия, болей в области трансплантата, постоянного ощущения слабости, и клинико-лабораторных данных, является показанием к трансплантатэктомии.

Заключение. По результатам проведенного исследования можно сказать, что спиральная мультidetекторная компьютерная томография с внутривенным болюсным «усилением» занимает значимое место в оценке степени кровоснабжения, выделительной функции и анатомического состояния почки наряду с ультразвуковым исследованием (УЗИ), изотопными методами исследования, магнитно-резонансной томографией (МРТ) и применимо в оценке состояния почки после трансплантации. Необходимость получения наиболее точного представления о состоянии трансплантата при хронической почечной недостаточности вызвана технически сложным в выполнении оперативным вмешательством при трансплантатэктомии, так же полученные результаты могут являться показанием к трансплантатэктомии, в связи с нахождением в организме нефункционирующей чужеродной почки, представляющей собой очаг хронической внутренней инфекции. Возможно применение КТ с болюсным усилением даже при терминальной стадии хронической почечной недостаточности, перед выполнением гемодиализа, что сводит к минимальному риску контраст-индуцированной нефропатии. КТ предоставляет критерии оценки анатомического и функционального состояния почки, что в совокупности с клинической

картиной, лабораторными и другими инструментальными методами исследования позволяет получить наиболее точные данные об оценке жизнеспособности почки при сохранности её функций, или дальнейшей тактике ведения пациента при отсутствии таковых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габриель М. Данович. Руководство по трансплантации почки. Пер. с англ. / Я.Г. Мойсюка. «Издательство «Триада» - 2004 – 305с.
2. Прокоп М. Компьютерная томография. Учебное пособие в 2-х томах / М. Прокоп, М. Галански – М.; МЕДпресс-информ, 2007 – Т2 – 440 с.
3. Прокоп М. Компьютерная томография. Учебное пособие в 2-х томах / М. Прокоп, М. Галански – М.; МЕДпресс-информ, 2007 – Т1 – 384 с.
4. Kawamoto S, Montgomery R, Lawler L, et al: Multidetector CT angiography for preoperative evaluation of living laparoscopic donors. AJR Am J Roentgenol 180:1633, 2013.
5. Smith PA, Ratner LE, Lynch FC, et al: Role of CT angiography in the preoperative evaluation for laparoscopic nephrectomy. Radiographics 18:589, 2008.

Сведения об авторах

Гимазиев Динар Русланович, заочный аспирант кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО БГМУ. 89872470824 E-mail: xxyykk@mail.ru

Байков Денис Энверович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики Клиники БГМУ.

Нуриахметов Рифат Рамзилович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургического отделения №5 (трансплантации органов) РКБ им Г.Г. Куватова.

Кудряшов Валентин Вадимович, ассистент кафедры урологии с курсом ИДПО БГМУ.

Ким Дмитрий Анатольевич, врач-рентгенолог клиники БГМУ.

УДК 576.31; 611.818.6

© М. А. Даниелян, С. Г. Саркисян, 2017

М. А. ДАНИЕЛЯН¹, С. Г. САРКИСЯН²**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЯДРЕ СОЛИТАРНОГО ТРАКТА
КРЫС ПОСЛЕ ЛАБИРИНТЕКТОМИИ В КОМПЛЕКСЕ С ВИБРАЦИЕЙ**¹Институт физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА, Ереван, Армения²Ереванский государственный университет, Ереван, Армения

Резюме. Было изучено воздействие вибрации на клеточные структуры ядра солитарного тракта у лабиринтэктомизированных животных. Анализ полученных данных показал, что под воздействием вибрации после лабиринтэктомии, благодаря действию компенсаторно-приспособительных механизмов, отмечается тенденция к восстановлению морфологической картины в ядре солитарного тракта, увеличение плотности расположения нервных клеток, но со сниженной фосфатазной активностью, с мелкой грануляцией в цитоплазме и в длинных отростках.

Ключевые слова: ядро солитарного тракта, нейроны, лабиринтэктомия, вибрация.

M. H. DANIELYAN¹, S. H. SARGSYAN²**MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE NUCLEUS OF THE SOLITARY TRACT OF
RAT AFTER LABYRINTHECTOMY IN THE COMPLEX WITH VIBRATION**¹L. A. Orbeli Institute of Physiology NAS, Yerevan, Armenia²Yerevan State University, Yerevan, Armenia

Abstract. The effect of vibration on the cellular structures of the nucleus of the solitary tract in labyrinthectomized animals was studied. Analysis of the data obtained showed that under the influence of vibration after labyrinthectomy, thanks to the action of compensatory adaptive mechanisms, there is a tendency to restore the morphological pattern in the nucleus of the solitary tract, increase the density of the nerve cells, but with reduced phosphatase activity, fine granulation in the cytoplasm and in long processes.

Keywords: nucleus of the solitary tract, neurons, labyrinthectomy, vibration.

Актуальность. Проблема профессиональной патологии, обусловленной различными факторами производственной среды, наиболее распространенной среди которых является вибрация, по-прежнему остается одной из актуальных в современной биологии и медицине. Рецепторы лабиринта очень чувствительны к вибрации как функционально, так и морфологически. Ядро солитарного тракта (NST) является одним из центральных звеньев

формирования вегетативных реакций, реализация которых возможна благодаря тесным связям вестибулярных ядер с вегетативными центрами продолговатого мозга [8], они участвуют в обеспечении дифференцированных вестибулярных влияний на соматическую и глазодвигательную мускулатуру и контроле сочетанных движений глаз, головы, туловища и конечностей [12]. При одностороннем выключении функций лабиринта развивается хорошо известный синдром, при котором наблюдаются головокружения, спонтанный нистагм в здоровую сторону, реакция отклонения в сторону, характерную медленной фазе нистагма с раздражением вегетативной нервной системы. Одновременно включаются компенсаторные механизмы, направленные на подавление патологических расстройств [2; 10]. Длительное воздействие вибрации на организм человека, даже при небольшой интенсивности, может привести к развитию преждевременного утомления, снижению производительности труда, росту заболеваемости и возникновению профессиональной патологии - «вибрационной болезни», поражающей нервную, сердечно-сосудистую, двигательную и другие системы организма [9; 11]. Однако кратковременная вибротерапия применяется при лечении ряда сердечно-сосудистых и глазных заболеваний, астмы и т.п. [5]. По литературным данным, при небольшой интенсивности и кратковременном влиянии, вибрация стимулирует ряд физиологических функций организма (работоспособность, трофику, обмен).

Таким образом, целью нашей работы было изучение морфофункционального состояния клеточных структур ядра солитарного тракта мозга крыс, подвергнутых комплексному воздействию унилатеральной лабиринтэктомии и вибрации.

Материал и методы. Эксперименты были проведены на белых крысах-самцах ($n = 17$) линии Альбино (весом 200-230г), наркотизированных нембуталом (40мг/кг, в/б). Правосторонняя унилатеральная лабиринтэктомия производилась методом А. В. Мокроусовой (электрокоагуляция постоянным током 8.0-8.5 мА в течение 2 мин) [4]. Спустя 2 дня животных подвергали вибрационному воздействию на вибростенде (частота 60Гц, амплитуда колебаний 0,4 мм) в течение 15 дней, ежедневно по 2 часа на вибростенде ЭВ-1. Спустя 17 дней после лабиринтэктомии в остром эксперименте крысу снова обездвигивали нембуталом (40мг/кг, в/б), проводили декапитацию и брали мозг для гистохимических исследований. Для гистохимического исследования соответствующий участок мозга фиксировали 2 дня в 5% нейтральном формалине, приготовленном на фосфатном буфере. Фронтальные замороженные срезы (толщиной 40-50 мкм) обрабатывали согласно разработанному И.Б. Меликсетян [3] методическому подходу по выявлению активности кислой фосфатазы (КФ) с последующей проявкой слайсов в 3% растворе сульфида натрия.

Данный метод дает возможность исследователям выявить все клеточные группы головного и спинного мозга и получения богатой в морфологическом аспекте картины, а также сведений о метаболизме изучаемых структур. Морфогистохимические данные касаются в основном изменения размера, формы тел нейронов, характера реагирования отростков, что имеет большое значение для сравнения пораженных клеток с таковыми у интактных контрольных животных. Немалую роль играют различия в характере осадка фосфата свинца и степени интенсивности окрашивания нервных клеток.

Результаты исследования. У интактной крысы ядро солитарного тракта состоит из плотно упакованных мелких клеток, с умеренно выраженной интенсивностью окраски. Контактирующие друг с другом отростки прослеживаются на далеком от тела расстоянии (Рис. 1 А, Б). Цитоплазма этих клеток окрашена интенсивно, и осадок в виде мелких гранул равномерно распределен по телу и отросткам. Гранулярность хорошо заметна и в длинных отростках. В светлых ядрах нейронов отчетливо выделяется ядрышко (Рис. 1 Б).

Анализ данных показал, что под воздействием вибрации на лабиринтэктомированной стороне нервные клетки NST отвечают комплексом реактивных и защитных процессов, которые морфологически проявляются структурными изменениями и ослаблением метаболизма КФ, что, надо полагать, вызвано расстройствами обменных процессов и функций пораженных нейронов (Рис. 1 В - Е). На лабиринтэктомированной стороне наблюдается тенденцию сближения нейронов, которую, вероятно, можно рассматривать как результат компенсаторно-адаптивных процессов. По сравнению с нормой, в нейронах NST наблюдается снижение активности КФ, однако морфологически они выглядят почти однотипно с таковыми в мозге интактных крыс: форма и размеры клеток приближены к норме, в ответ на вибрацию у них начинают реагировать отростки. Ядра нейронов несколько набухшие, в основном имеют центральное расположение, реже эктопированы (Рис. 1 Д, Е). Особенностью морфологической картины является неодинаковая зернистая картина (Рис. 1 Г). Грануляции появляются, увеличиваются, становятся более или менее интенсивными в зависимости от месторасположения в клеточном теле, что подчеркивает зависимость продуктов метаболизма от интенсивности и качества обменных процессов. Под воздействием вибрации устанавливаются тесные сосудисто-клеточные взаимоотношения, выявляются капилляры с сильно окрашенными перицитами на их стенках (Рис. 1 Г Д). По литературным данным, перициты в мозге у взрослых крыс считаются стволовыми клетками, участвующими в процессе образования новых кровяных сосудов — ангиогенезе в поврежденной ткани. Как известно, рост сосудов определяет интенсивность пролиферации,

дифференцировки [1], а перициты считаются происходящими из крови стромальными клетками [7].

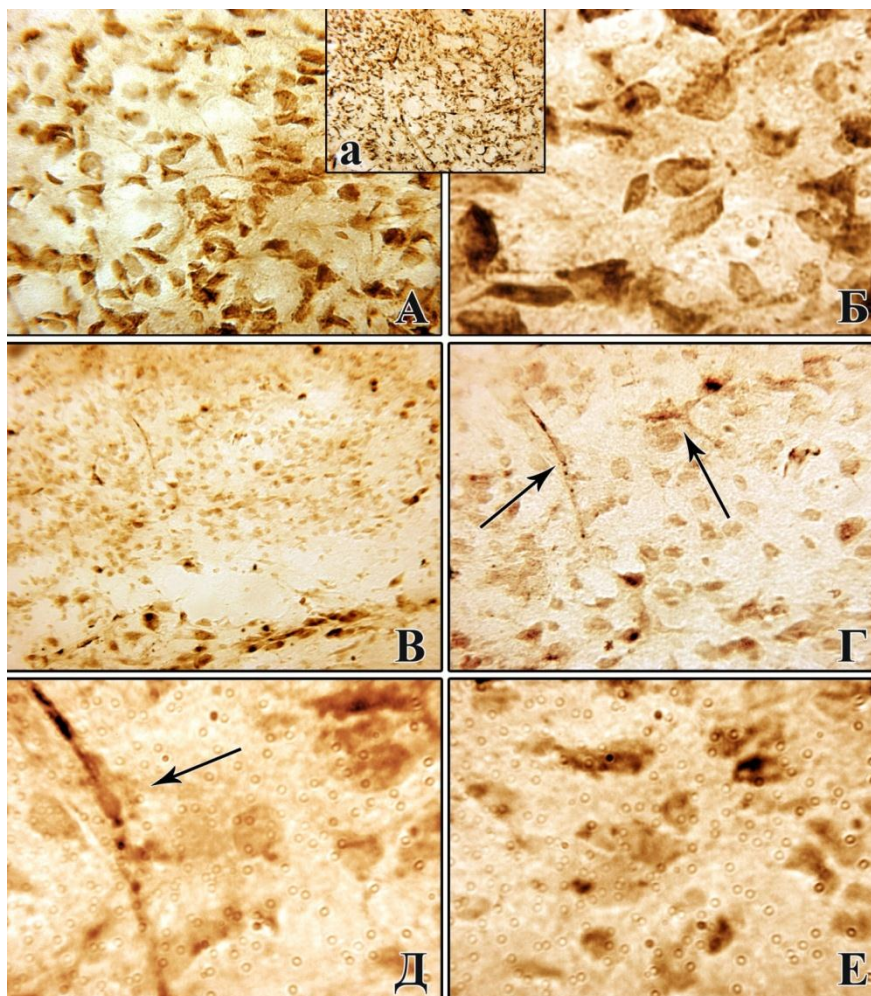


Рис. 1. Микрофотографии нейронов ядра солитарного тракта мозга intactных крыс (А-Б) (отчетливое выявление гранулярного осадка в перикарионах и отростках клеток) и нейронов лабиринтэктомированной стороны ядра солитарного тракта мозга крыс, подвергнутых вибрации (В – Е) (снижение ферментной активности, стрелки - сосуды с перицитами). Оптич.ув.: 160 (а, В); 400 (А, Г); 1000 (Б, Д, Е).

На срезах мозга при вибрации на intactной стороне реагирует меньшее количество нервных клеток NST по сравнению с нормой (Рис. 2 А-Е). Отмечается заметное понижение активности Ca^{+2} -зависимой кислой фосфатазы в цитоплазме нейронов данного ядра в сравнении с лабиринтэктомированной стороной и, особенно, с нормой. Однако морфологическая картина нейронов intactной стороны NST схожа с таковой у intactных крыс (Рис. 2 Д, Е). Форма и размеры клеток не нарушены, отростки выявляются, ядро имеет центральное расположение. На срезах реагируют кровенаполненные сосуды, на наружной стенке которых видны темноокрашенные перициты (Рис. 2 Б, В).

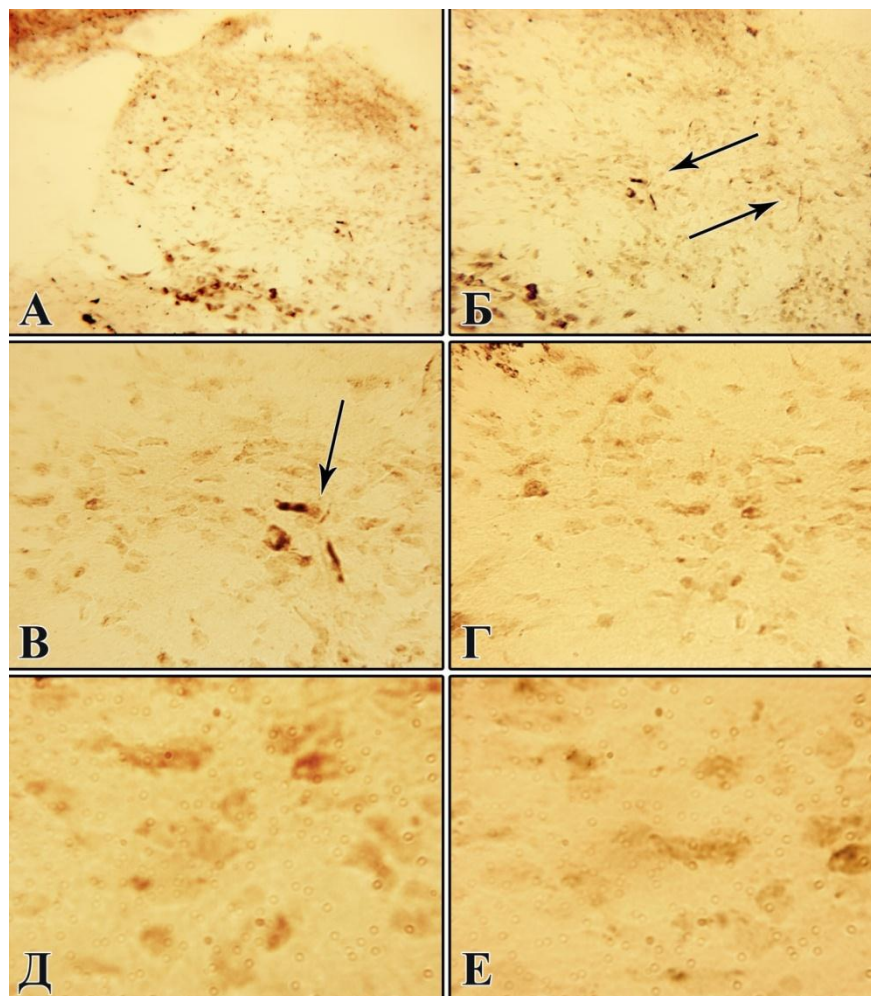


Рис. 2. Микрофотографии нейронов ядра солитарного тракта мозга интактной стороны лабиринтэктомированных крыс, подвергнутых вибрации (А-Е) (резкое снижение ферментной активности, стрелки – капилляры с темноокрашенными перицитами). Оптич.ув.: 100 (А); 160 (Б); 400 (В, Г); 1000 (Д, Е).

Обсуждение результатов. Данные морфологического исследования ядра солитарного тракта у подвергнутых комплексному (лабиринтэктомия и вибрация) воздействию животных свидетельствуют о пролиферирующих процессах в NST, о положительных изменениях в структуре нейронов данного ядра, выявлена регенерация нейронов, отмечается тенденция к восстановлению нормальной морфологической картины. Морфологическая картина напоминает картину, полученную нами у интактных крыс, за исключением того, что у лабиринтэктомированных животных под воздействием вибрации на поврежденной и интактной сторонах наблюдается снижение ферментной активности, которое является результатом расстройства обменных процессов. Наличие нейронов с нормальной морфологией свидетельствует об их резистентности. В наших предыдущих исследованиях было установлено, что при унилатеральной лабиринтэктомией в NST характерным являлось снижение численной плотности нейронов с развитием хроматолиза и эктопией ядра, данные

морфологического исследования NST свидетельствовали как о количественных изменениях citoархитектонических параметров, так и о грубых структуральных изменениях в результате лабиринтэктомии [6]. В настоящей работе же было обнаружено, что под воздействием вибрации у лабиринтэктомированных животных отмечается увеличение плотности расположения клеток в NST, у нейронов обнаруживается полностью восстановленная картина, но со сниженной фосфатазной активностью, с мелкой грануляцией в цитоплазме и в длинных отростках. Снижение процессов фосфорилирования в нейронах является морфологическим доказательством расстройства их метаболизма, однако, анализируя изложенные данные можно сказать, что под воздействием вибрации после лабиринтэктомии, благодаря действию компенсаторно-приспособительных механизмов, отмечается тенденция к восстановлению морфологической картины в ядре солитарного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банин В.В. Новообразование сосудов: клеточные и молекулярные механизмы регуляции / Морфология (Санкт-Петербург). Тез. докл. VI конгресса Междун. ассоц. морфологов, Колос. чтения, 2002, с.18.
2. Горгиладзе Г.И., Самарин Г.И. Влияние невесомости на состояние компенсации у односторонне делабинтированных тритонов / «Авиакосмическая и экологическая медицина», 2003, т.37, № 3, с. 23-28.
3. Меликсетян И.Б. Выявление активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы в клеточных структурах мозга крыс / Морфология (Санкт-Петерб.), 2007, т. 131, № 2, с.77-80.
4. Мокроусова А.В. Делабинтация белых крыс методом электрокоагуляции / Росс. Физ. Жур. СССР, 1980 т. 66, № 4, с. 599-602.
5. Мумин А.Н., Волотовская А.В. Вибротерапия / Учебно-методическое пособие. Минск БелМАПО, 2007, 22 с.
6. Саркисян С.Г., Даниелян М.А., Чавушян В.А., Минасян С.М. Эффект высокочастотной стимуляции при изучении проекций паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса к ядру солитарного тракта в норме и в условиях односторонней лабиринтэктомии / Материалы Второй Всероссийской конференции с международным участием «Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность, нейродегенерация, 15-16 декабря, 2016, Москва, с. 229-236.
7. Bianco P., Riminucci M., Gronthos S., Robey P.G. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications / Stem Cells, 2001, v.19, p.180-192.
8. Cottle M.K., Calaresu F.R. Projections from the nucleus of tractus solitarius in the rat / J. Comp. Neurol., 1975, v. 161 (1), p. 143-152.
9. Hlavacka F., Krizkova M., Horak F.B. Modification of human postural response to leg muscle vibration by electrical vestibular stimulation / Neuroscience Letter, 1995, v. 189 (1), p. 9-12.
10. Smith P.F., Curthoys I. S. Mechanisms of recovery following unilateral labyrinthectomy: a review / Brain Res. Rev, 1989, v.14, p. 155-180.

11. Wierzbicka M.M., Gilhodes J.C., Poll J. P. Vibration-induced postural posteffects / J Neurophysiol., 1998 Jan, v. 79(1), p. 143-50.
12. Yates B.J. Vestibular influence on the autonomic neurons system / Ann. New York Acad. Sci., 1996, v. 781, p. 458-473.

Сведения об авторах

Даниелян Маргарит Арутюновна - научный сотрудник лаборатории гистохимии и электронной микроскопии, к.б.н., Институт физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА, Армения, 0028 Ереван, ул. Бр.Орбели, 22. e-mail: margaritadanielyan@rambler.ru

Саркисян Сусанна Грачевна - доцент кафедры физиологии человека и животных, д.б.н, Ереванский государственный университет, Армения, 0025 Ереван, ул. Алека Манукяна.

УДК 618.39

© Е. М. Жукова, Е. Ю. Коршикова, Л. Н. Васильева, 2017

Е. М. ЖУКОВА, Е. Ю. КОРШИКОВА, Л. Н. ВАСИЛЬЕВА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Белорусский государственный медицинский университет

Резюме: статья посвящена изучению влияния различных факторов на вероятность возникновения преждевременных родов, а также оценке значимости влияния того или иного фактора в различных группах беременных в зависимости от срока преждевременных родов.

Ключевые слова: беременность, преждевременные роды, группы.

E. M. ZHUKOVA, E. Y. KORSHIKOVA, L. N. VASILIEVA

PREDICTION OF PRETERM BIRTH

Belarusian state medical university

Resume: the article is devoted to studying of influence of various factors on the likelihood of premature birth, as well as the significance of the influence of the specific factors in different groups of pregnant depending on the time of premature birth.

Keywords: pregnancy, preterm labor, group.

Актуальность. Преждевременные роды являются одной из проблем современного акушерства во всем мире. Актуальность преждевременных родов заключается в большом удельном весе недоношенных новорожденных в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. По данным Всемирной Организации Здравоохранения ежегодно во всем мире рождается 12,9 миллионов (9,6%) недоношенных новорожденных.

Цель: изучить влияние различных факторов на увеличение риска возникновения преждевременных родов в различные сроки беременности.

Задачи: 1. Изучить влияние биологических факторов (возраст, рост, ИМТ) на риск возникновения преждевременных родов в различные сроки беременности. 2. Изучить влияние социальных факторов (замужество, высшее образование, вредные привычки) на риск возникновения преждевременных родов в различные сроки беременности. 3. Изучить влияние гинекологического анамнеза (возраст менархе, заболевания наружных и внутренних половых органов) на риск возникновения преждевременных родов в различные сроки беременности. 4. Изучить влияние акушерского анамнеза (паритет родов, преждевременные роды или невынашивание в анамнезе) на риск возникновения преждевременных родов в различные сроки беременности. 5. Изучить влияние экстрагенитальных заболеваний, патологии беременности и родов (наследственная тромбофилия, инфекции мочеполовых путей, предлежание плаценты и др.) на риск возникновения преждевременных родов в

различные сроки беременности. 6. Определить, какие из факторов достоверно чаще встречаются у женщин, у которых беременность закончилась преждевременно, в зависимости от срока родов.

Материал и методы: был проведен анализ 30 индивидуальных карт беременных и родильниц на базе 15 женской консультации города Минска, у которых беременность закончилась преждевременно; обработка полученных результатов проводилась с помощью программы STATISTICA (критерии Манна – Уитни и Хи – квадрат).

Результаты и их обсуждение. В результате анализа индивидуальных карт беременных и родильниц, все беременные были разделены на 2 группы в зависимости от срока родов: ранние (9 человек, срок родов – до 33 нед. включительно) и поздние (21 человек, срок родов – до 36 недель включительно). 2 группы беременных сравнивались по следующим критериям: возраст, семейное положение, образование, курение, ИМТ, рост, возраст менархе, гинекологические заболевания до беременности, количество беременностей в анамнезе, преждевременные роды при предыдущих беременностях, количество госпитализаций во время беременности, данные цервикометрии в 19 – 20 недель, а также некоторые экстрагенитальные заболевания, осложнения беременности и родов (хроническая фетоплацентарная недостаточность, преждевременное излитие околоплодных вод, инфекции мочеполовых путей, предлежание плаценты, наследственная тромбофилия, гестоз, истмико – цервикальная недостаточность).

Согласно данным, полученным в результате работы в программе STATISTICA, выявлено, что различия между 2 сравниваемыми группами достоверны ($p < 0,05$) по следующим критериям: возраст (таблица 1), высшее образование (таблица 2), паритет родов (таблица 3), число преждевременных родов при предыдущих беременностях (таблица 4), число госпитализаций во время беременности (таблица 5), наследственная тромбофилия (таблица 6).

Таблица 1

Средний возраст женщин 1 и 2 групп 9 ($p < 0,05$)

Группа 1 (ранние преждевременные роды)	Группа 2 (поздние преждевременные роды)
M = 32,44	M = 28,24

Таблица 2

Частота встречаемости женщин с высшим образованием в 1 и 2 группе ($p < 0,05$)

Группа 1 (ранние преждевременные роды)	Группа 2 (поздние преждевременные роды)
88,89 %	66,67 %

Необходимо отметить, что должности всех женщин 1 группы связаны с повышенной ответственностью и частым эмоциональным стрессом: директор, заведующий, главный

инженер, главный бухгалтер.

Таблица 3

Средний паритет родов женщин 1 и 2 групп ($p < 0,05$)

Группа 1 (ранние преждевременные роды)	Группа 2 (поздние преждевременные роды)
M = 3,22	M = 1,05

Таблица 4

Среднее число преждевременных родов при предыдущих беременностях женщин 1 и 2 групп ($p < 0,05$)

Группа 1 (ранние преждевременные роды)	Группа 2 (поздние преждевременные роды)
M = 1,56	M = 0,24

Таблица 5

Среднее число госпитализаций во время беременности женщин 1 и 2 групп ($p < 0,05$)

Группа 1 (ранние преждевременные роды)	Группа 2 (поздние преждевременные роды)
M = 2,89	M = 1,05

Таблица 6

Частота встречаемости наследственной тромбофилии у женщин 1 и 2 группы ($p < 0,05$)

Группа 1 (ранние преждевременные роды)	Группа 2 (поздние преждевременные роды)
33,33 %	9,5 %

Таблица 7

Критерии, достоверность различий которых не была доказана в ходе исследования ($p > 0,05$)

Критерий	Группа 1 (ранние преждевременные роды)	Группа 2 (поздние преждевременные роды)
Семейное положение (замужем)	88,89 %	85,71 %
Курение	55,56 %	33,3 %
ИМТ	22,72	22,74
Рост	162,78 см	164,19 см
Возраст менархе	12,78	13,48
Гинекологические заболевания до беременности	77,78 %	66,67 %
ХФПН	22,2 %	33,3 %
ПИОВ	33,33 %	38 %
Инфекция мочеполовых путей	77,78 %	66,67 %
Предлежание плаценты	44,44 %	37 %
ИЦН	22,22 %	19,05 %

Согласно данным, полученным в результате работы в программе STATISTICA, выявлено, что различия между 2 сравниваемыми группами по остальным критериям недостоверны, однако эти факторы могут являться предрасполагающими для возникновения преждевременных родов в целом, невзирая на их срок (таблица 7).

При измерении длины шейки матки на УЗИ (19 – 20 недель) «короткая шейка» (менее 25 мм) выявлена у 77, 78 % женщин 1 группы (7 человек) и у 28, 57 % женщин (6 человек) 2 группы ($p < 0,05$). Из них двум пациенткам 2 группы была выполнена коррекция ИЦН (1- акушерским пессарием, 1-хирургическим швом).

Всем женщинам в качестве сохраняющей беременность терапии назначались гестагены, спазмолитики.

Выводы: 1. Ранние преждевременные роды чаще отмечены у женщин с высшим образованием, старше 30 лет. 2. С увеличением числа беременностей у женщины увеличивается вероятность преждевременных родов. 3. Преждевременные роды в анамнезе увеличивают риск повторных преждевременных родов в меньшем гестационном сроке. 4. «Короткая шейка матки» по данным УЗИ- прогностически неблагоприятный фактор.

Таким образом, планирование беременности в более молодом возрасте, приоритет не только карьерного роста женщины, но и семьи и детей, возможно, позволят снизить число преждевременных родов. Пациенткам, имевшим преждевременные роды в анамнезе, перед следующей беременностью необходимо пройти полное обследование, обязательно включающее поиск наследственных тромбофилий, ИЦН. Во время беременности у них также необходим целенаправленный поиск «короткой шейки матки» на ранних сроках беременности (14 – 16 недели) для выбора оптимальных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство / Радзинский В. Е., Фукса А. М., Под ред. Радзинского В. Е. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2016. 1040 с.
2. Савельева Г. М., Кулаков В. И., Стрижаков А. Н. Акушерство. М.: Медицина, 2000. 816 с.
3. Справочник врача женской консультации, Под ред. Малевича Ю. К. Минск: Беларусь, 2014. 415 с.

Сведения об авторах

Жукова Екатерина Михайловна, студентка, 5курс, Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, проспект Дзержинского, 83; Ekaterina – Zhukov@mail.ru. +375291746521

Коршикова Екатерина Юрьевна, студентка, 5курс, Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, проспект Дзержинского, 83

Васильева Людмила Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, проспект Дзержинского, 83

УДК 616.831-005.1:615.849.19

© С.П. Иванов, Ф.Г. Бикташева, Д.Р. Исеева, 2017

С.П. ИВАНОВ, Ф.Г. БИКТАШЕВА, Д.Р. ИСЕЕВА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСКУТАННОГО НАДВЕННОГО
ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ
НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПО ИШЕМИЧЕСКОМУ ТИПУ**

Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа

ГБУЗ РБ Городская больница №1, г.Октябрьский

Резюме. Проведена оценка эффективности медицинской реабилитации больных с ишемическим инсультом с применением лазерного облучения крови. Обследованы 74 больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу на стационарном этапе реабилитации. На фоне проведенного курса лазерной терапии с применением красного спектра лазерного излучения выявлено достоверное улучшение клинических показателей, показателей мозгового кровообращения, липидного спектра крови, коагулирующих свойств крови.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, медицинская реабилитация, транскутанное надвенное лазерное облучение крови.

S.P. IVANOV, F.G. BIKTASHEVA, D.R. ISEEVA

**EFFECTIVENESS OF APPLICATION OF TRANSCUTANEOUS TRANSCUTANEOUS
OVERVENOUSLY LASER IRRADIATION LASER OF BLOOD IN REHABILITATION
OF PATIENTS WITH ACUTE DISORDER OF CEREBRAL CIRCULATION IN
ISCHEMIC TYPE**

Bashkir State Medical University, Ufa

City hospital №1, Oktyabrsky

Abstract. Assessment of the effectiveness of medical rehabilitation of patients with ischemic stroke with use of laser irradiation of blood. Examined 74 patients with acute violation of cerebral circulation in ischemic type in the stationary stage of rehabilitation. On the background of the course of laser therapy with the use of red spectrum laser radiation a significant improvement in clinical indicators, indicators of cerebral circulation, lipid spectrum of blood, the clotting properties of blood.

Keywords: acute cerebral blood flow by ischemic type, medical rehabilitation, transcutaneous overvenously laser irradiation of blood.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одним из основных причин смертности населения в России, инвалидности и снижения качества жизни [4,8]. Основными патогенетическими механизмами развития ишемического инсульта являются снижение мозгового кровотока, нарушение метаболизма в нервных клетках, истощение антиоксидантных систем, изменение реологических свойств крови [5,7]. Перспективным направлением в реабилитации больных с ОНМК является использование современных физиотерапевтических методов с применением низкоинтенсивного лазерного излучения [1-4, 6,7].

Целью исследования: оценка эффективности применения лазерного облучения крови в реабилитации больных с острым нарушением кровообращения по ишемическому типу.

Материалы и методы. Обследовано 74 больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в остром периоде в возрасте от 46 до 68 лет (средний возраст $56,2 \pm 0,5$ лет), находящихся на реабилитации в первично-сосудистом отделении для больных с ОНМК ГБУЗ РБ Городской больницы №1, г.Октябрьский.

Всем больным проводились необходимые по медико-экономическим стандартам клинико-инструментальные и лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, биохимические анализы крови, определение коагулограммы, обследование состояния глазного дна, ЭКГ, ЭхоКГ, КТ, ЭЭГ, УЗДГ, МРТ и др.). По проводимой реабилитации больные разделены на группы методом рандомизации. Первую группу (основную) составили 38 больных, которые на фоне базовой реабилитации получали курс транскутанного надвенозного лазерного облучения крови. Во вторую группу (сравнения) вошли 36 больных, которые получали только базовую реабилитацию по медико-экономическим стандартам.

Больные основной группы на фоне базовой терапии получали процедуры транскутанного надвенозного лазерного облучения крови на область кубитальных вен. Лазерная терапия проводилась от аппарата «Матрикс-02» с применением лазерной излучающей головки (КЛО-3), красным спектром лазерного излучения, длиной волны 0,63 мкм, в непрерывном режиме, частотой лазерного излучения 80 Гц, мощностью 3-5 мВт, в течение 5 минут на одно поле, по контактной, стабильной методике, курсом 10 ежедневных процедур. Базовый лечебно-реабилитационный комплекс включал: медикаментозное лечение (антиоксиданты, нейропротекторы, антигипертензивные, вазоактивные, ноотропные препараты, антиагреганты и др.), лечебную физкультуру, массаж. Результаты исследования статистически обработаны с применением программы «Statistika 6,0 Windows» с установлением достоверности различий с помощью критерия Стьюдента (t).

Результаты исследования. После проведенного курса лечения у 77% больных основной группы наблюдалась положительная динамика клинического состояния. Больные отмечали уменьшение головных болей, головокружения, улучшение памяти, внимания, сна, самообслуживания с достоверными изменениями по шкале Ренкина, Ривермид ($p<0,05$).

На УЗДГ отмечалось улучшение мозгового кровообращения в системе магистральных сосудов головы на 7,9% ($p<0,05$), улучшение показателя «интима-медиа» на 0,1-0,3 мм.

Динамика показателей липидного спектра крови показало снижение уровня общего холестерина на 4,1% ($p<0,05$), ТГ – на 3,8% ($p<0,05$). Отмечалось увеличение фибринолитической активности и снижение содержания фибриногена на 4,3% ($p<0,05$).

После курса реабилитации с применением транскутанного надвенозного лазерного облучения крови отмечалось так же снижение артериального давления после 2-3 процедур систолического на 10-15 мм рт. ст., диастолического – на 5-10 мм рт. ст. Достоверных изменений аналогичных показателей у больных группы сравнения не отмечалось (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей системного кровотока на фоне реабилитационных комплексов

Показатели		Основная группа (n=38)	Группа сравнения (n=36)
САД, мм рт. ст.	а	140,7±0,05	140,8±0,05
	б	115,5±0,05*	130,6±0,02
ДАД, мм рт. ст.	а	95,1±0,03	95,2±0,03
	б	79,3±0,01*	89,0±0,02
АД _{ср.} , мм рт. ст.	а	142,2±0,02	142,3±0,02
	б	120,2±0,05*	129,1±0,05
АД _п , мм рт. ст.	а	45,6±0,01	45,6±0,01
	б	36,2±0,04*	41,6±0,03
ЧСС, уд. в мин.	а	77,2±0,04	77,2±0,04
	б	68,5±0,05*	75,1±0,01

* – значимость различий показателей в сравнении с исходными, $p<0,05$;
а – до лечения, б – после курса лечения

Вероятно, лазерное облучение крови оказывает позитивное влияние на центральную и региональную гемодинамику, систему гемостаза и гемореологии, обладает гипотензивным, спазмолитическим, антигипоксическим действием, что ведет к активации метаболических процессов с повышением устойчивости мозга к гипоксии [1,3-7].

Выводы

1. Транскутанное надвенозное лазерное облучение крови в реабилитации больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу способствует улучшению клинической симптоматики, положительной динамике мозгового кровообращения,

нормализации показателей свертывающей системы, липидного спектра крови, артериального давления, сокращает сроки реабилитации, повышает эффективность реабилитационных мероприятий.

2. Предложенная методика лазерной терапии хорошо переносится больными, не имеет побочных эффектов, легко доступна и может применяться как в стационарной, так и в амбулаторной практике медицинской реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боголюбов, В.М. Физиотерапия и курортология. – М., 2015. – Т.1-3 - 407 с.
2. Боголюбов, В.М. Техника и методики физиотерапевтических процедур. – М., 2010. –404 с.
3. Гильмутдинова, Л.Т. Применение лазеротерапии в комплексном лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. /Л.Т. Гильмутдинова, Д.Р. Исеева, Г.Т. Ямилова и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. -№4.- С. 56.
4. Гейниц, А.В. Внутривенное лазерное облучение крови. / А.В. Гейниц, С.В. Москвин, А.А. Ачилов.– М., 2008 – 141с.
5. Пономаренко, Г.Н. Общая физиотерапия: учебник. – М., 2013. - 365 с.
6. Пономаренко, Г.Н. Частная физиотерапия. – М., 2005. – 743 с.
7. Пономаренко, Г.Н. Физиотерапия. Национальное руководство.– М., 2013.–853 с.
8. Скворцова, В.И. Ишемический инсульт. / В.И. Скворцова, М.А. Евзельман. – Орел, 2006.- 404 с.

Сведения об авторах:

Иванов Сергей Петрович – главный врач Государственного Бюджетного Учреждения Здравоохранения Республики Башкортостан Городской больницы №1 г.Октябрьский.

Бикташева Фиоза Гимназовна – зав. физиотерапевтическим кабинетом, Поликлиники №2 Государственного Бюджетного Учреждения Здравоохранения Республики Башкортостан Городской больницы №1 г.Октябрьский

Исеева Диляра Рауфовна – к.м.н., доцент кафедры медицинской реабилитации, физиотерапии и курортологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 450000, Уфа-Центр, ул. Ленина, 3; email: d.iseeva@mail.ru

УДК 616.341-089.168.1-06-002-007.253-089.844
© В.С. Пантелеев, Р.Р. Иштуков, 2017

В.С. ПАНТЕЛЕЕВ, Р.Р. ИШТУКОВ

**МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОЛЛАГЕНА С СЕЛЕКТИВНЫМ АНГИОТРОПНЫМ
ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПРИ НЕСФОРМИРОВАННЫХ ДУОДЕНАЛЬНЫХ И ВЫСОКИХ
ТОНКОКИШЕЧНЫХ СВИЩАХ**

Башкирский государственный медицинский университет

ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа

***Резюме.** Работа посвящена лечению несформированных дуоденальных и высоких тонкокишечных свищей. В основной группе больных после ушивания свищевого дефекта на кишке производилось укрепление швов путем местного применения коллагеновой пленки, а в послеоперационном периоде выполнялась установка тонкого катетера в желудочно-двенадцатиперстную артерию при дуоденальных свищах и в верхнюю брыжеечную артерию при высоких тонкокишечных свищах под рентген контролем. Через установленный катетер в течение 7 суток 2 раза в день производилась селективная ангиотропная терапия с целью улучшения микроциркуляции в зоне ушитого свища. В результате примененной методики удалось снизить несостоятельность швов с 39,5 до 21,0%, а послеоперационную летальность с 37,5 до 23,5%.*

***Ключевые слова:** дуоденальные и высокие тонкокишечные свищи, коллаген, селективная ангиотропная терапия*

V.S. PANTELEEV, R.R. ISHTUKOV

**LOCAL APPLICATION OF COLLAGEN WITH SELECTIVE AMYOTROPY THE
INFLUENCE OF THE UNFORMED DUODENAL AND HIGH INTESTINAL FISTULAS**

Bashkir State Medical University

Republican clinical hospital named after G. G. Kuvatov, Ufa

***Summary.** The work is devoted to treatment of duodenal and high unformed intestinal fistulas. In the main group of patients after suturing of the fistula defect in the colon was carried out strengthening of joints by local application of collagen film, and in the postoperative period was performed by setting a thin catheter into the gastro-duodenal artery with duodenal fistula in the superior mesenteric artery with high intestinal fistula under x-ray control. Through the installed catheter in for 7 days 2 times a day produced a selective amyotrophy therapy to improve microcirculation in the area of the fistula sutured. The result of the applied techniques was able to*

reduce the inconsistency of seams from 29.5 to 17.7%, and postoperative mortality from 43.5 to 34.2%.

Keywords: *duodenal and high intestinal fistulas, collagen, selective amyotrophy therapy*

Актуальность. Лечение дуоденальных и высоких тонкокишечных свищей представляет собой крайне сложную задачу, которая кроме знаний и умений требует огромного терпения и значительных вложений. Если при низких кишечных свищах тактика ведения больных примерно совпадает у большинства авторов, то при высоком расположении свищевого дефекта она довольно разнообразна, а нередко противоречива.

Целью работы явилось совершенствование лечения больных с несформированными дуоденальными и высокими тонкокишечными свищами путем местного применения коллагенового покрытия с селективным ангиотропным воздействием.

Материал и методы. В период с 2000 по 2016 годы в условиях Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова г. Уфа было пролечено 132 больных с дуоденальными и высокими тонкокишечными свищами. У 82 больных имелись несформированные свищи, появившиеся в результате воспалительного процесса, после оперативных вмешательств на органах брюшной полости, травм и других причин. В большинстве случаев больные поступали в клинику из других медицинских организаций, где им проводились те или иные операции. Тактика, отработанная в клинике годами у больных данной категории в большинстве случаев направлена на ликвидацию свищевого дефекта в кишечной стенке путем иссечения его краев с ушиванием и наружным дренированием области оперативного вмешательства. Значительный процент ранних послеоперационных осложнений связанных с несостоятельностью швов на кишке заставляет искать новые пути решения данной проблемы. В нашей работе для того, чтобы повысить прочность наложенных швов мы применили биологический имплантат (ПЕРМАКОЛ свиной дермальный коллаген) который укладывался на область ушитого свища с фиксированием его узловыми швами к серозно-мышечной оболочке кишки, закрывая, таким образом, зону ушитого дефекта в виде заплаты. С учетом того, что одним из наиболее значимых факторов в возникновении свищей является нарушение трофики в стенке кишки, а способ системного введения в организм препаратов для улучшения микроциркуляции как показывает опыт, малоэффективен, мы применили методику селективного подведения ангиопротекторов к пораженному участку кишки. Для этого в послеоперационном периоде (2-3 сутки) пациентам производилась установка тонких микрокатетеров в желудочно-двенадцатиперстную артерию при дуоденальных свищах и в верхнюю брыжеечную артерию при высоких тонкокишечных

свищах под рентген контролем. Через установленный микрокатетер два раза в сутки ежедневно медленно, в течение 6-7 дней производилось введение ангиопротекторов, активным веществом которых являлся Ницерголин, а концентрация его составляла 8 мг на 100,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия, соответственно суточная доза препарата равнялась 16 мг. Для усиления эрадикации микроорганизмов нами использовалась разработанная ранее лазероантибиотикотерапия путем внутривенной лазерной обработки крови (ВЛОК). Для оценки эффективности примененной выше описанной методики все больные были распределены на две группы: 48 больных – группа сравнения, где после ушивания кишечных свищей выполнялась общая медикаментозная терапия; 34 больных – основная группа, где для укрепления швов на кишке применялся коллаген с последующим селективным введением ангиопротекторов и лазероантибиотикотерапией.

Результаты и обсуждение. Сравнивая результаты лечения в обеих группах больных, мы обращали внимание на структуру и количество ранних послеоперационных гнойно-септических осложнений (таблица 1).

Таблица 1

Ранние послеоперационные гнойно-септические осложнения

Осложнения (количество после первого закрытия свища)	Группы				р
	основная (n=34)		сравнения (n=48)		
	абс.	%	абс.	%	
Несостоятельность швов на кишке	7	21,0	14	39,5	0,26
Вновь возникшие кишечные свищи	2	5,9	7	14,5	0,19
Вновь возникшие абсцессы и гнойные затеки брюшной полости	5	14,7	12	25,0	0,27
Распространение перитонита	3	8,8	9	18,8	0,18
Абдоминальный сепсис	2	5,9	5	10,4	0,22

Все пациенты с вновь возникшими осложнениями подвергались оперативным вмешательствам, в большинстве своем направленных на повторное ушивание свищей. В результате лечения послеоперационная летальность в основной группе составила 23,5% (8 человек), а в группе сравнения 37,5% (18 человек). При патологоанатомических исследованиях из 8 умерших основной группы несостоятельность швов обнаружена в 2 случаях, а в группе сравнения данное осложнение выявлено у 8 человек. В случаях, когда швы на кишке были признаны состоятельными, летальные исходы были связаны с полиорганной недостаточностью, в связи с продолжением гнойно-воспалительного процесса.

Заключение. Подводя итог результатов нашего исследования можно заключить, что местное применение коллагена в сочетании с селективным длительным введением ангиопротекторов позволяет снизить частоту ранних послеоперационных осложнений и тем

самым улучшить результаты лечения больных с несформированными дуоденальными и высокими тонкокишечными свищами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев С.А. Этапное хирургическое лечение больных с тонкокишечными свищами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2006. – 26с.
2. Григорьев Н.С. Хирургическое лечение наружного сформированного неполного тонкокишечного свища // Наука и мир. 2016 №10(38) С.106-107.
3. Жариков, А.Н. Хирургическое лечение больных с несформированными тонкокишечными свищами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 2004. – 26с.
4. Нартайлаков М.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения свищей тонкой кишки / Нартайлаков М.А., Грицаенко А.И., Мустафин А.Х., Иштуков Р.Р., Погадаев В.В. Медицинский вестник Башкортостана. 2013 Том, 8, № 2, С. 340-343.
5. Пантелеев В.С. Фотодинамическое воздействие в сочетании с лазероантибиотикотерапией у больных с гнойно-септическими осложнениями: автореф. дис. ... доктора мед. наук. – Уфа, 2012. – 46с.

Сведения об авторах

Владимир Сергеевич Пантелеев, д.м.н., заведующий отделением лазерной хирургии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова; профессор кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ; 450005 г. Уфа, ул. Достоевского 132, т. 8-917-74-367-86; e-mail: w.s.panteleev@mail.ru

Роберт Ризович Иштуков, врач-хирург дневного стационара ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова; аспирант кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ; 450005 г. Уфа, ул. Достоевского 132; e-mail: ishtukovr@gmail.com

УДК 615.036.8

© Д.В. Писаненко, С.В. Кононова, Н.Н. Чеснокова, О.В. Руина, 2017

Д.В. ПИСАНИНКО, С.В. КОНОНОВА, Н.Н. ЧЕСНОКОВА, О.В. РУИНА
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАЦИОНАЛЬНОСТИ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МЕТОДОМ ЗАТРАТЫ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кафедра управления и экономики фармации и фармацевтической технологии

ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России

***Резюме.** Проведен ретроспективный анализ 937 историй болезни пациентов урологического профиля. В статье приведен сравнительный фармакоэкономический анализ схем антибактериальной терапии. Проведен анализ минимизации затрат для сравниваемых технологий, в результате чего сделан вывод, что оптимальным является применение амоксициллина/клавуланата.*

***Ключевые слова:** урология, фармакоэкономика, антибиотики.*

PISANENKO, D. V., S. V. KONONOVA, N. N. CHESNOKOVA, O. V. RUINA
PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF ANTIBACTERIAL
TREATMENT METHOD COST-EFFECTIVENESS IN THE SURGICAL TREATMENT
OF UROLOGICAL DISEASES

Department of management and Economics of pharmacy

Nizhny Novgorod State Medical Academy (NNSMA, Russia)

***Abstract.** A retrospective analysis was carried out on 937 case histories of urological profile patients. The paper presents a comparative pharmacoeconomic analysis of schemes antibacterial therapy. A cost-minimization analysis showed that the optimal is the use of amoxicillline/clavulanate.*

***Key words:** urology, pharmacoeconomics, antibiotics.*

Актуальность. Урологические заболевания являются одними из наиболее распространенных в России групп болезней и составляют 10-12% в общей заболеваемости населения. При этом урологические заболевания являются одними из ведущих причин снижения качества жизни, инвалидизации и смертности, в связи с чем создают целый ряд проблем социально-экономического характера. [2,5]

Для урологических заболеваний характерно присоединение к основному заболеванию бактериальной инфекции, фармакотерапия которой осложняется по причине того, что

большинство заболеваний имеют хроническое течение с частыми рецидивами, а длительное предшествующее антибактериальное лечение вызывает высокую устойчивость возбудителей заболеваний к различным противомикробным средствам [3,8].

В среднем, на лекарственные препараты расходуется до 15–20% бюджета лечебных учреждений, при этом на долю антимикробных препаратов приходится до 40–50% затрат. Развитие раневой инфекции способствует удлинению сроков пребывания больного в стационаре в среднем на 7 дней, что приводит к увеличению стоимости лечения на 10–20%. [10,4].

Это обуславливает необходимость увеличения расходов на лечение урологических заболеваний, которое не всегда приводит к повышению качества медицинской помощи без четкой схемы оптимизации, основанной на данных о клинической эффективности и экономической целесообразности применения лекарственных средств. Таким образом особую значимость приобретает эффективное, с точки зрения фармакоэкономики, перераспределении имеющихся ресурсов [6-7,1,9].

Цель работы: проведение оценки рациональности антибактериальной терапии.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализировано 937 истории болезни пациентов, получивших оперативное лечение в урологических отделениях стационаров Нижнего Новгорода в 2013 - 2014 годах. Среди них 684 мужчин (73%) и 253 женщины (27%). Среди выбранных для исследования пациентов 521 (56%) получали антибактериальную терапию только инъекционными лекарственными препаратами в течение всей госпитализации и 416 (44%) ступенчатую терапию. Исходя из схем терапии и периоперационной антибиотикопрофилактики (далее - ПАП) пациенты были разделены на группы (таблица 1).

Наибольший удельный вес занимают группы: инъекционная терапия с периоперационной антибиотикопрофилактикой (43%) и ступенчатая терапия с ПАП (41%).

В исследовании нами оценивался показатель эффективности затрат (CER), для различных схем антибактериальной терапии. Расчет проводился по формуле: $CER = DC / Ef$, где CER - показатель эффективности затрат, DC затраты на лечение первым методом Ef – эффективность.

Таблица 8

Схемы антибактериальной терапии

Схема антибактериальной терапии*	Абсолютное количество пациентов	Относительное количество пациентов (%)
Инъекционная терапия без ПАП		
Амоксициллин/Клавуланат	97	10
Амикацин	11	1
Фосфомицин	9	1
Инъекционная терапия с ПАП		
Амоксициллин/Клавуланат	372	40
Амикацин (только в компоненте терапии)	32	3
Ступенчатая терапия без ПАП		
Амоксициллин/Клавуланат	34	4
Ступенчатая терапия с ПАП		
Амоксициллин/Клавуланат	317	34
Амикацин - Амоксициллин/Клавуланат	18	2
Амоксициллин/Клавуланат - Левофлоксацин	24	3
Амоксициллин/Клавуланат - Моксифлоксацин	12	1
Амоксициллин/Клавуланат - Фосфомицин	11	1
* Использовались препараты: Амоксиклав, Таваник, Авелокс, Амикацин, Урофосфабол, Монурал		

Результаты и обсуждение. Ретроспективное фармакоэкономическое исследование проводилось с позиции экономических интересов лечебно-профилактического учреждения. При определении прямых затрат на антибактериальные лекарственные препараты учитывалась средняя стоимость одной дозы лекарственного препарата (далее – ЛП) (по средним закупочным ценам за 2014 год). Анализ непрямых медицинских и прямых немедицинских затрат (оплата больничных листов, стоимость производственных потерь, транспортирование пациента в медицинскую организацию, больничный лист и др.) не проводился.

В качестве ступенчатой терапии рассматривались замены лекарственных препаратов на пероральные формы антибиотика того же ряда или сходного по химической структуре и спектру действия.

Под эффективностью понимается доля пациентов, которым не потребовалась замена антибактериального препарата, вследствие его клинической неэффективности (таблица 2).

Фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии, проводимой только инъекционными препаратами, показал: наиболее оптимальным является применение амикацина после периоперационной антибиотикопрофилактики имеющий показатель затратной эффективности 277,8 (таблица 3).

Таблица 9

Эффективность антибиотиков

Препарат	Число замен	%замен	Показатель эффективности
Амоксициллин/Клавуланат	5	5	0,95
Амоксициллин/Клавуланат (+ПАП)	11	3	0,97
Амикацин	3	8	0,92
Амикацин (+ПАП)	1	4	0,96
Фосфомицин	1	6	0,94

Таблица 10

Сравнение схем антибактериальной терапии только инъекционными препаратами

Наличие ПАП	Препарат	Средний койко-день	Средние затраты на лечение	Эффективность	CER
-	Амикацин	3,0	273,1	0,92	296,8
-	Фосфомицин	6,7	7646,7	0,94	8134,8
-	Амоксициллин/клавуланат	6,0	1856,2	0,95	1953,9
+	Амикацин	2,75	266,7	0,96	277,8
+	Амоксициллин/клавуланат	4,2	970,1	0,97	1000,1
Для ПАП использовался Амоксициллин/ клавуланат					

Однако, его широкое использование для терапии у пациентов урологических отделений ограничено нефротоксичностью и невозможностью применения во время вводного наркоза (опасность нервно-мышечного блока). Таким образом, наиболее оправданным является использование амоксициллина/клавуланата, обладающего меньшим спектром неблагоприятных побочных эффектов.

При анализе ступенчатой терапии ее эффективность так же определялась долей пациентов, которой не потребовалась замена антибиотиков в следствии их клинической неэффективности. При проведении ступенчатой терапии с экономической точки зрения оправдано применение амикацина с переводом на амоксициллин/клавуланат (показатель эффективности затрат 511,4) но в связи с большим числом побочных эффектов амикацина данная схема не может быть признана оптимальной (таблица 4).

Реальная экономия от применения ступенчатой терапии составила 635 199,6 рублей за год.

Были выявлены 4 случая инфекции, вызванной полирезистентными штаммами *K. Pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Средние расходы на антибактериальную терапию у таких пациентов составили 22 273 рубля, а среднее время пребывания в стационаре 18 дней. Основной проблемой в терапии данных пациентов является неизбежная потеря времени,

необходимого для получения результата микробиологического исследования, а также возникновение резистентности возбудителей в ходе антибиотикотерапии, сложности предсказания заведомо эффективных схем эмпирической антибактериальной терапии.

Таблица 11

Сравнение схем ступенчатой антибактериальной терапии

Наличие ПАП	Препараты	Средний койко- день	Средние затраты на лечение	Эффек- тив-ность	CER
+	Амоксициллин/клавуланат	8	1291,5	0,98	1317,9
+	Амикацин- Амоксициллин/клавуланат	6,3	485,8	0,95	511,4
+	Амоксициллин/клавуланат- Левифлоксацин	9,3	2642,3	0,94	2811,0
+	Амоксициллин/клавуланат- Моксифлоксацин	11,4	2888,6	0,86	3358,8
+	Амоксициллин/клавуланат - Фосфомицин	6,3	2675,2	0,93	2876,6
-	Амоксициллин/клавуланат	10,6	3035,4	0,96	3161,9
*При проведении профилактики использовался Амоксициллин/клавуланат					

Выводы. Исходя из данных фармакоэкономического анализа и учитывая клинико-фармакологические характеристики лекарственных препаратов, оптимальным является применение амоксициллина/клавуланата как для периоперационной антибиотикопрофилактики, так и (при необходимости) для последующей антибиотикотерапии. Применение амикацина фармакоэкономически выгодно, но лимитировано возможным появлением побочных эффектов и не может быть широко рекомендовано в урологической практике. Рациональным с клинической и фармакоэкономической позиций является применение ступенчатой терапии с переходом с инъекционных форм на пероральные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б., Горохова С.Г., Кобина С.А. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). - М.: "Ньюдиамед", 2000. - 80с.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. и др. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002–2009 годах по данным официальной статистики.

3. Дремова Н.Б., Овод А.И., Коржавых Э.А. Основы фармацевтической помощи в здравоохранении. - Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2009. - с.282-283.
4. Лопатин К.В., Котельникова И.Г. Методики фармакоэкономических исследований. Фармация. - 2000. - № 5. - С. 34.
5. Лопаткин Н.А. Урология национальное руководство /под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1024 с.
6. Петров В.И., Сабанов А.В., Недогода С.В. Основные аспекты фармакоэкономических исследований в России/ В.И. Петров, А.В. Сабанов, С.В. Недогода //Лекарственный вестник.-2005.-№3.-С. 11-13.
7. Прикладная фармакоэкономика: учебное пособие / под ред. Петрова В.И. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 336с.
8. Рафальский В.В., Малеев И.В, Рохликов И.М. ДЕРЕВИЦКИЙ А.В. Рациональная антибактериальная терапия амбулаторных инфекций мочевыводящих путей с учетом данных по резистентности основных уропатогенов в России. Трудный пациент 2006; 4 (9): 25-28.
9. Шпигель А.С. Клинико-экономический анализ и разработка формулярной системы на основе доказательной медицины: расширение возможностей для антигомотоксичной фармакотерапии /А.С. Шпигель//Биологическая медицина. -2004.- №1. – с.3-4.
10. Classen D.C., Evans R.S., Pestotnik S.L. et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. N. Engl. J. Med. 1992. № 326. P. 281-286.

Сведения об авторах

Писаненко Денис Владимирович – аспирант кафедры управления и экономики фармации (УЭФ и ФТ), ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (Россия, г. Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского 10/1)

Кононова Светлана Владимировна – зав. кафедрой УЭФ и ФТ, д.ф.н., ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (Россия, г. Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского 10/1)

Чеснокова Наталья Николаевна – ассистент кафедры УЭФ и ФТ, ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (Россия, г. Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского 10/1), email:chesnok888@yandex.ru

Руина Ольга Владимировна - к.м.н., старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии НижГМА (Россия, г. Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского 10/1)

УДК 616.74-002-031.14-06:616.5]-02:616-002.77-092:612.017.1
© Р.Р. Хабибуллина, Г.Р. Еникеева, 2017

Р.Р. ХАБИБУЛЛИНА, Г.Р. ЕНИКЕЕВА
ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА И ТЕЧЕНИЯ АНТИСИНТЕТАЗНОГО СИНДРОМА У
БОЛЬНОЙ ДЕРМАТОМИОЗИТОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Кафедра госпитальной терапии № 1,

Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия)

Резюме. *Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) — группа хронических заболеваний, основным проявлением которых является мышечная слабость, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры. К ним относятся полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ), ювенильный дерматомиозит (ЮДМ); миозит, сочетающийся с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) (перекрестный синдром); миозит, сочетающийся с опухолями; миозит с внутриклеточными включениями и некоторые другие более редкие заболевания [1]. Наиболее тяжелым подтипом ПМ/ДМ является антисинтеазный синдром, характеризующийся определенным симптомокомплексом, в том числе интерстициальным поражением легких (ИПЛ), которое относят к числу наиболее частых висцеральных изменений [2]. Представляют интерес особенности дебюта, течения и ИПЛ на примере клинического наблюдения у больной дерматомиозитом.*

Ключевые слова: дерматомиозит, полимиозит, антисинтеазный синдром.

R.R. KHABIBULLINA, G.R. ENIKEEVA
FEATURES DEBUT FND COURSE ANTISYNTHETASE SYNDROME AT PATIENTS
WITH DERMATOMYOSITIS (CLINICAL CASE)

Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Abstract. *Idiopathic inflammatory myopathies (ICM) - a group of chronic diseases, the main manifestation of which is muscle weakness associated with inflammation of the striated muscle. These include polymyositis (PM), dermatomyositis (DM), juvenile dermatomyositis (JDM); myositis, combined with systemic connective tissue diseases (SCTD) (cross syndrome); myositis, combined with the tumors; myositis with intracellular inclusions, and some other more rare diseases [1]. The most severe subtype of PM/DM is the antisynthetase syndrome that is characterized by a certain sympthocomplex, including interstitial lung lesion (ILL) that is one of the most common visceral changes [2]. Of interest are the debut features, the course and ILL the example of clinical observation of the patient with dermatomyositis.*

Keywords: *dermatomyositis, polymyositis, antisynthetase syndrome.*

ПМ/ДМ – аутоиммунные заболевания скелетной мускулатуры неизвестной этиологии, которые относятся к системным заболеваниям соединительной ткани [9]. Основным клиническим проявлением ПМ/ДМ является симметричная слабость проксимальных групп мышц верхних и нижних конечностей, а также мышц, участвующих в сгибании шеи. Больные испытывают затруднения при подъеме с низкого стула, при посадке в транспорт, при умывании и причесывании, вплоть до неожиданных падений, невозможности встать без посторонней помощи с постели, оторвать голову от подушки [8]. Характерно поражение мышц глотки, гортани и верхней трети пищевода, что проявляется дисфонией и дисфагией. Кроме того, мышечная патология может сопровождаться феноменом Рейно, неэрозивным полиартритом. Наиболее характерными признаками поражения кожи при ДМ являются: параорбитальный гелиотропный отек, эритематозная сыпь на лице, на лбу, на волосистой части головы, на груди и спине (зоны «декольте»), эритема на коже тыльной поверхности пястно–фаланговых, проксимальных межфаланговых, локтевых и коленных суставов (эритема Готтрона), активизирующаяся от УФ–излучения (фотосенсибилизация) [6,9,13,18].

Лабораторно–инструментальными показателями мышечного повреждения являются повышение концентрации саркоплазматических ферментов, включая креатинфосфокиназу (КФК), альдолазу, лактатдегидрогеназу, трансаминазы, характерные для воспалительной миопатии изменения при игольчатой электромиографии (и-ЭМГ), признаки некроза миофибрилл, фагоцитоз, регенерация с моноклеарной инфильтрацией в биоптатах мышц [8].

Наиболее тяжелым подтипом ПМ/ДМ является антисинтетазный синдром. Он связан с образованием антител к аминоксил-тРНК-синтетазам. Тяжесть состояния больных в первую очередь обусловлена тяжелым поражением легких по типу ИПЛ. Кроме того, для симптомокомплекса антисинтетазного синдрома характерны следующие признаки: острое начало, лихорадка, миозит, симметричный неэрозивный артрит или артралгии, феномен Рейно, поражение кожи кончиков пальцев рук по типу «руки механика»; при специальном иммунологическом исследовании выявляют анти-Jo-1 [8] (до 75% всех случаев антисинтетазных антител), реже – другие антисинтетазные антитела: PL-7 (к треонил-тРНК-синтетазе), анти-PL-12 (к аланил-тРНК-синтетазе), анти-KS, анти-OJ, анти-EJ, анти-Zo, антитела к тирозил-тРНК-синтетазе и др. [1,3,4,15,16,20,21]. Примечательно, что для синдрома характерна сезонность (дебют заболевания возникает преимущественно в весенний

период). Для пациентов с антисинтезным синдромом характерна определенная резистентность к терапии ГК [8].

В 2011 г. J. Solomon и соавт. [9] предложили предварительные критерии АСС, учитывающие наличие антител к аминоксил–тРНК–синтезамам в сочетании с 2 большими или 1 большим и 2 малыми критериями [5]. Большие критерии: 1. Интерстициальное поражение легких (не связанное с влиянием окружающей среды, профессиональной деятельностью, приемом лекарств или другими заболеваниями). 2. Полимиозит или дерматомиозит по критериям Bohan и Peter [10,11]. Малые критерии: 1. Артриты. 2. Феномен Рейно. 3. «Рука механика».

Объем терапии и выбор препарата (в сочетании с ГК - в зависимости от тяжести заболевания начальная доза колеблется от 1 до 2 мг/кг/сут) определяется тяжестью ИПЛ (по данным КТ и функциональных легочных тестов – форсированной жизненной емкости легких (ЖЕЛ), диффузионная способность легких (DLCO) и с учетом анамнеза (ранее применяемые иммуносупрессивные препараты) [7]. Основное место в лечении ИПЛ занимает циклофосфамид (ЦФ), назначаемый внутривенно в дозе 500 мг/м² -750 мг/м² мг в месяц в сочетании с ГК. Длительность ЦФ должна быть не менее 6 месяцев. Контроль эффективности ЦФ осуществляется по динамической оценке (1 раз в 6 месяцев) форсированной ЖЕЛ, показателей DLCO, а также данных КТ легких [7]. При агрессивном течении ИПЛ при выраженном снижении ЖЕЛ и DLCO, а также, в случае неэффективности ранее применяемой терапии ЦФ, целесообразно применение ритуксимаба [14,17]. Применение мофетила микофенолата (ММФ) рассматривается в качестве терапии «второго» ряда при ИПЛ в случае невозможности применения ЦФ или РТМ [19]. Применение РТМ при АСС с интерстициальным фиброзирующим альвеолитом ИФА, позитивный эффект наблюдается более, чем у 70% больных в виде увеличения показателей функции внешнего дыхания: увеличения показателей ЖЕЛ и DLCO, а также уменьшения инфильтратов по КТ грудной клетки. Максимальный эффект развивается через 12 недель после первой инфузии и коррелирует со снижением CD 20 + В клеток [12,17,19].

Представляем описание клинического наблюдения дебюта антисинтезного синдрома у пациентки с дерматомиозитом и проявлениями ИПЛ.

Больная Ю., 27 лет, наблюдается в Городском ревматологическом центре ГБУЗ РБ ГKB № 13 г. Уфа с марта 2016 г. Считает себя больной с сентября 2015 г (6 мес.), когда впервые появилась боль ноющего, стреляющего характера в мышцах верхних конечностей в ночное время, артралгия суставов кистей, а также периодическое онемение и похолодание кончиков пальцев рук, общая слабость. Появление данных симптомов связывает с

переутомлением на работе, контакте с холодом (повар), тяжелыми физическими нагрузками, длительной статической работой.

В анамнезе: дерматит с подросткового возраста. С вышеперечисленными жалобами обратилась к хирургу по месту жительства, у которого наблюдалась с диагнозом: «синдром Рейно». Проводимое лечение (вазонит, курантил) без особого эффекта, отмечала изменение качества боли. Осмотрена терапевтом по месту жительства, наблюдалась с диагнозом: «Полиартрит». Проводимое лечение (дексаметазон в/м № 5 через день + комбилипен в/м № 5 ч/д) с кратковременным эффектом. В ноябре появилось ощущение ползания «мурашек» в верхних конечностях, по назначению хирурга сделала дипроспан 1 мл в/м № 1, отмечала улучшение состояния в течение 1 месяца в виде уменьшения слабости в мышцах, онемения в кончиках пальцев рук. В декабре 2015 после переохлаждения (торговля на ярмарке на открытом воздухе), вновь ощутила резкое ухудшение состояния в виде усиления слабости в мышцах верхних конечностей и присоединение слабости в мышцах нижних конечностей, появление болезненных трещин на ладонях и пальцах кистей («рука механика»), судорог в ногах, артрита мелких суставов кистей, отмечала похудание на 10 кг за 1 мес. Самостоятельно повторила дипроспан 1 мл в/м № 1, в результате чего также отметила кратковременное улучшение состояния. В январе 2016 была осмотрена ревматологом поликлиники, с целью уточнения диагноза была направлена на госпитализацию в Городской ревматологический центр с диагнозом: «Недифференцированный коллагеноз».

Объективно: состояние средней тяжести, сознание ясное. Кожные покровы бледно-розовой окраски, эритема на лице, ушных раковинах лилового оттенка, шелушение и трещины на коже пальцев кистей («рука механика», рис. 1 а и б).



Рис. 1 а.



Рис. 1 б.

Рис. 1. а, б «Рука механика».

Припухлость, болезненность при пальпации и движении в суставах кистей, лучезапястных суставах. Сила мышц 3 балла (по 5-балльной шкале оценке силы мышц). В нижних отделах легких жесткое дыхание, крепитация в нижних отделах легких справа.

В анализах крови — повышение уровня КФК до 4342 Ед/л (норма 24–195), АЛТ 221,6 Ед/л, АСТ 134,0 Ед/л, Hb 118, тромбоциты $174 \cdot 10^9$ /л, РФ отрицательный, анти-Jo 1 +++, СРБ 5 мг/л. При рентгенографии органов грудной клетки определялся диффузный пневмосклероз (рис. 2). На рентгенограмме суставов кистей в прямой проекции костно-суставной патологии не выявлено. По данным спирографии: ЖЕЛ и бронхиальная проходимость в пределах нормы. Проба с бронхолитиком положительная. ЖЕЛ 85,4 %, DLCO 68,2 %. По данным игольчатой ЭНМГ определялись характерные изменения в виде уменьшение амплитуды и длительности потенциалов действия мышечных волокон.

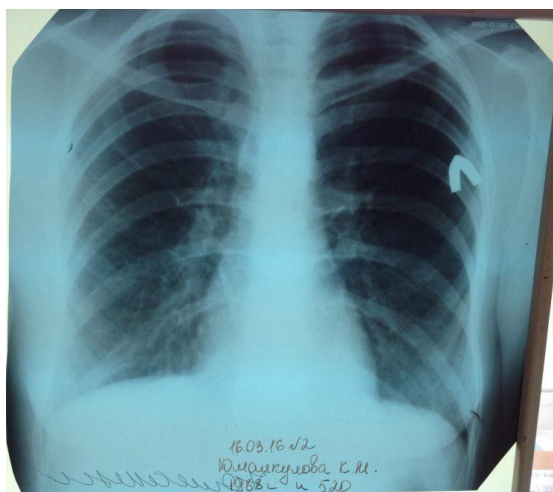


Рис. 2



Рис. 3.

Рис. 2. ИПЛ (по данным рентгенографического исследования).

Рис. 3. Рентгенограмма суставов кистей в прямой проекции.

Клинико-лабораторная картина соответствовала диагнозу ДМ подострого течения с антисинтеазным синдромом.

Проведена пульс-терапия: метилпреднизолон 1000 мг в/в 3 дня + циклофосфан (эндоксан) 1000 мг 1 день + гепарин 5000 Ед, пероральная доза ГК 32 мг/сут (2 таб медрол 16 мг). На фоне терапии отмечалось нарастание мышечной силы до 4 баллов (по 5-балльной шкале оценки силы мышц), снижения уровня КФК до 536 Ед/л и АЛТ до 88,9 Ед/л, нормализация уровня АСТ до 38,8 Ед/л.

На фоне лечения отмечалось улучшение общего состояния больной, уменьшение мышечной слабости в конечностях, заживление болезненных трещин на ладонях и пальцах кистей («рука механика»), уменьшение эритемы на лице, купирование артралгий.

В настоящее время состояние пациентки стабильное, терапия циклофосфаном, ГК продолжается.

Заключение: Особенностью наблюдения антисинтетазного синдрома является превалирование в дебюте кожно-суставного и мышечного синдромов над медленно прогрессирующей клиникой ИПЛ. Целесообразно дальнейшее исследование особенностей проявления данного синдрома, его дебюта, диагностики (поиска новых иммунологических и генетических маркеров), течения в совокупности с поиском пути преодоления трудностей лечения таких больных, часто резистентных к общепринятой терапии ПМ/ДМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антелава О.А., Бондаренко И.Б., Хитров А.Н., Насонов Е.Л. Поражение дыхательной системы при полимиозите/дерматомиозите // РМЖ. 2008. Т. 16. №. 24. С. 334, 1633–1637.
2. Антелава О.А., Насонов Е.Л. Место микофенолат мофетила при идиопатических воспалительных миопатиях. Научно-практическая ревматология, М., 2006, С. 3, 38-41.
3. Антелава О.А., Тарасова Г.М., Сажина Е.Г., Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М., Насонов Е.Л. Антисинтетазный синдром — наиболее тяжелый подтип полимиозита / дерматомиозита (описание случаев). Современная ревматология № 4. М., 2009, С. 54-58.
4. Бондаренко И.Б., Мухин Н.А., Насонов Е.Л., Корнев Б.М., Штутман В.З., Гусева Н.Г. Поражение легких при полимиозите и дерматомиозите // Клини. мед. М., 1998. № 2. С. 20-24.
5. Насонов Е.Л., Балабанова Р.М., Антелава О.А., Олюнин Ю.А. Особенности дебюта и течения антисинтетазного синдрома как наиболее тяжелого подтипа полимиозита/дерматомиозита. РМЖ №21. М., 2009, С. 14-43.
6. Насонов Е.Л., Штутман В.З., Саложин К.В, Гусева Н.Г., Насонова В.А, Плотц П.Р. Клинико – иммунологическая гетерогенность идиопатических воспалительных миопатий. Клиническая Медицина, М., 1995, 2, С. 3–8.
7. Национальные рекомендации по лечению идиопатических миопатий. Под редакцией Е.Л. Насонова, О.А. Антелава. М., 2013.
8. Ревматология: национальное руководство/под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 502-516.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатических воспалительных миопатий. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М. 2013; С. 5-17.
10. Bohan A., Peter J.B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) // N. Engl. J. Med. 1975. Vol. 292. P. 344–347.
11. Bohan A., Peter J.B. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts) // N Engl J Med. 1975. Vol. 292. P. 403.
12. Brulhart L, Waldburger J.M, Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. Ann. Rheum. Dis. 2006, 65, 974-975. Sem M., Molberg O., M. B. Lund, J. T. Gran. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome—a retrospective case series. Rheumatology Advance Access published June 16, 2009. Rheumatology 2009; 1 of 4.
13. Dalakas, MC, Hohlfeld, R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 2003, 362, 971.

14. Dermatomyositis and polymyositis: new treatment targets on the horizon. Hak AE, de Paepe B, de Bleecker JL, Tak PP, de Visser M. *Neth J Med*. 2011 Oct; 69(10): 410-21.
15. Katzap E., Barilla-LaBarca M.L., Marder G. Antisynthetase syndrome // *Curr Rheumatol. Rep.*, 2011. Vol. 13. P. 175–81.
16. Labirua A., Lundberg I.E. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls // *Curr Opin Rheumatol*. 2010. Vol. 22. P. 633–638.
17. Vandenbroucke E., Grutters J. C., Altenburg J., Boersma W. G. Bosch., et al. Rituximab in life threatening antisynthetase syndrome. Received: 27 October 2008, Accepted: 5.
18. Plotz, PH, Dalakas, M, Leff, RL, et al. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: Polymyositis, dermatomyositis and related disorders. *Ann Intern Med*, 1989; 111–143.
19. Sánchez-Fernández SA, Carrasco Fernández JA, Rojas Vargas LM. Efficacy of rituximab in dermatomyositis and polymyositis refractory to conventional therapy. [Article in English, Spanish] *Reumatol Clin*. 2012 Jul 5. [Epub ahead of print].
20. Santy A., Rochat Th., Schoch O.D., Hamacher J. Pulmonary fibrosis with predominant CDg lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies // *Eur Respir J*. 1997. Vol. 10. P. 2907–2912.
21. Solomon J., Swigris J.J., Brown K.K. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome // *J BrasPneumol*. 2011. Vol. 37. P. 100–109.

Сведения об авторах:

Хабибуллина Роза Рашитовна – ассистент кафедры госпитальной терапии № 1, Башкирский государственный медицинский университет, 450000, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3. e-mail: rosrush88@mail.ru.

Еникеева Гузель Радиковна – заведующая ревматологическим отделением, к.м.н., ГБУЗ РБ ГКБ № 13 г. Уфа, 450112, Россия, г. Уфа, Нежинская, 28.

УДК 615.015: 615.03: 616.72

© Р.Р. Хабибуллина, Г.Р. Еникеева, 2017

Р.Р. ХАБИБУЛЛИНА, Г.Р. ЕНИКЕЕВА
ЛЕФЛУНОМИД В БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАННИМ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия)

Городской ревматологический центр (Уфа, Россия)

Резюме. Лечение раннего ревматоидного артрита (РА) начинают с одного из синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Выбор синтетических БПВП ограничен, и одним из наиболее перспективных на сегодняшний день представляется лефлуномид (ЛЕФ).

Цель настоящего наблюдательного исследования – оценить эффективность, переносимость и безопасность ЛЕФ при лечении раннего РА в условиях повседневной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование вошли 30 пациентов (27 женщин и 3 мужчин) с достоверным диагнозом РА и давностью заболевания менее 2 лет. Все пациенты были старше 18 лет и подписали информированное согласие. Средний возраст больных составил $48,9 \pm 12,5$ лет. Период наблюдения составил 24 нед. Все больные были рандомизированны в 2 группы по схемам лечения. При возникновении нежелательных явлений (НЯ) было рекомендовано снижение суточной дозы до 10 мг/сут. Эффективность лечения оценивали по критериям EULAR DAS 28, критериям ACR, динамике функционального статуса по HAQ, интенсивность боли по ВАШ, данным лабораторных показателей.

Результаты. На фоне лечения каждые 12 нед регистрировалось достоверное уменьшение числа больных с высокой воспалительной активностью по DAS 28. К концу наблюдения (24 нед) количество больных с высокой активностью уменьшилось с 26 (86,7%) до 2 (6,7%). При этом каждые 12 нед существенно возрастало число больных с низкой активностью и ремиссией ($p < 0,01$). На последнем визите ремиссия была зафиксирована у 3 (10%), а низкая активность – у 5 (16,7%) больных. Через 12 нед после начала лечения достоверное улучшение по критериям EULAR было достигнуто у 13 (43,3%) больных. В ходе последующего наблюдения число больных с достоверным улучшением статистически значимо увеличивалось каждые 12 нед и к концу наблюдения (24 нед) составило 23 (76,7%). При оценке эффективности по критериям ACR 20% ответ через 12 нед отмечался у 10

(33,3%) больны, а через 24 нед. ACR 20 составил 20 (66,7%), у 5 (16,6%) больных отмечался 50% и у 1 (3,3%) – 70% ответ по ACR.

Через 6 мес терапии препаратом ЛЕФ среднее число припухших суставов снизилось с 12,9 до 4,6, а число болезненных суставов – с 14,3 до 8,1; интенсивность боли по ВАШ уменьшилась в среднем с 68,9 мм до 21,4 мм; СОЭ – с 39,6 до 21,6 мм/ч, СРБ – с 24,1 до 8,0 мг/л. Снижение воспалительной активности сопровождалось значительным улучшением функциональной активности. До начала лечения выраженные нарушения жизнедеятельности по индексу HAQ были у 5 (16,7%), умеренные – у 14 (46,7%) и минимальные – у 11 (36,7%). За время лечения ЛЕФ отмечалось отчетливое снижение индекса HAQ, и к концу наблюдения у 24 (80%) больных функциональные нарушения расценивались как минимальные, у 5 (16,7%) – как умеренные и лишь у 1 (3,3%) – как выраженные. В ходе исследования не выявлено серьезных НЯ; у 3 (10%) пациентов зафиксированы несерьезные НЯ (тошнота, респираторная инфекция, повышение трансаминаз, но не более чем в 2 раза от нормы, анемия).

Заключение. ЛЕФ является эффективным базисным противовоспалительным препаратом для раннего РА, обладающим хорошей переносимостью. Стандартная схема назначения ЛЕФ с использованием высоких доз в первые 3 дня лечения у пациентов с ранней стадией РА позволяет эффективно подавлять воспалительную активность и не вызывает существенного увеличения частоты НЯ.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, лефлуномид, базисная терапия

R.R. KHABIBULLINA, G.R. ENIKEEVA

LEFLUNOMIDE IN BASIC THERAPY IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

City Rheumatology Center (Ufa, Russia)

Abstract. The treatment of early rheumatoid arthritis (RA) is usually started using one of the synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. The choice of these drugs is very limited and leflunomide (LEF) is one of the most promising agents.

Subjects and methods. The study involved 30 patients (27 women and 3 men) with a valid diagnosis of RA, had a less than 2-year history of the disease. All the patients were above 18 years of age and they signed an informed consent form. The patients' mean age was $48,9 \pm 12,5$ years. The follow-up period was 24 weeks. All the patients were randomized to two groups according by treatment regimens. According to the drug label, LEF (Arava, Elaфра) was prescribed at a dose of

100 mg/day during the first 3 days and subsequently at a dose of 20 mg/day. In case of adverse effects (AEs), the daily dose was recommended to be reduced to 10 mg. The efficiency of the treatment was evaluated by the EULAR criteria using DAS 28 scores, by the ACR criteria, and functional changes using HAQ scores, pain intensity according to VAS and records of laboratory examinations.

Results. A significant decrease in the number of patients with high DAS 28 scores was recorded every 12 weeks during the treatment. The number of patients with high activity reduced from 26 (86,7%) to 2 (6,7%) by the end of the observation. At the same time, there was a significant increase in the number of patients with low activity and remission every 12 weeks ($p < 0.01$). During the last visit, a remission was recorded in 3 (10%) patients and low disease activity in 5 (16,7%) patients. Twelve weeks after initiation of treatment, 13 (43,3%) patients achieved a significant improvement according to the EULAR criteria. During a subsequent follow-up, the number of patients with a considerable improvement increased statistically significantly every 12 weeks and there were 23 (76,7%) patients by the end of the follow-up. Efficiency evaluation showed a 20% response according to the ACR criteria in 10 (33,3%) patients after the first 12 weeks and after 24 weeks ACR 20 were 20 (66,7%) patients, 5 (16,6%) and 1 (3,3%) patients showed 50% and 70% ACR responses, respectively.

Six-month therapy with LEF reduced the mean number of swollen joints from 12,9 to 4,6 and the number of painful joints, from 14,3 to 8,1. VAS pain intensity decreased from 68,9 to 21,4 mm; ESR decreased from 39,6 to 21,6 mm/h; SRP, from 24,1 to 8,0 mg/l. Reduced inflammatory activity was accompanied by a significant improvement in functional activity. Before the beginning of treatment, the expressed disorders of vital activity by the HAQ index were in 5 (16.7%), moderate - in 14 (46.7%) and minimal - in 11 (36.7%). During the treatment of LEF, there was a marked decrease in the HAQ index, and at the end of the observation, in 24 (80%) patients, functional disorders were regarded as minimal, in 5 (16.7%) as moderate and only 1 (3.3%) as Expressed. No serious AEs have been revealed; non-serious AEs were reported for 3 (10%) patients (nausea, respiratory infection, increased transaminases, but not more than 2 times the norm, anemia).

Conclusion. LEF is an effective disease-modifying antirheumatic drugs for early RA with well tolerability. The standard treatment regimen of LEF using its high doses in the first 3 treatment days in patients with early RA enables the inflammatory activity to be effectively inhibited and does not cause any substantial increase in the frequency of ARs.

Keywords: early rheumatoid arthritis, leflunomide, basic therapy.

Высокая социальная значимость ревматоидного артрита (РА) определяется преимущественным поражением лиц трудоспособного возраста, неуклонным прогрессированием болезни, ранней инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни [4], а также широкой распространенностью (частота в популяции 1-2%).

Проблема раннего РА на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных для ревматологии. Раннее назначение адекватной медикаментозной терапии позволяет эффективно контролировать активность хронического воспалительного процесса и может существенно замедлять формирование необратимых изменений опорно-двигательного аппарата, системных нарушений, индуцированных воспалением. В настоящее время практически во всех рекомендациях, посвященных ведению больных РА, ранней стадии болезни уделяется особое внимание [2].

В 2010 г. опубликованы рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по применению синтетических и биологических болезней модифицирующих препаратов при РА, в которых цель терапии обозначена как достижение ремиссии или низкой активности болезни, что требует не только назначения адекватного препарата, но и тщательного мониторинга активности болезни [10,12]. Лечение раннего РА начинают с одного из синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). В качестве препарата выбора для больных РА, не получавших ранее БПВП, эксперты EULAR рекомендуют использовать метотрексат (МТ) в оптимально высоких переносимых дозах (20–30 мг/нед). Альтернативой ему служат лефлуномид (ЛЕФ), сульфасалазин (СУЛЬФ), гидроксихлорохин или их комбинации. И одним из наиболее перспективных на сегодняшний день представляется лефлуномид (ЛЕФ) [1,2,5].

Клинические исследования ЛЕФ при РА начались в середине 90-х годов. Это первый препарат, который был разработан специально для лечения РА [3]. Мировая практика обладает около 25-летним опытом применения ЛЕФ, показавшим эффективное действие препарата на течение и прогноз РА [9], как в монотерапии, так и в комбинации с другими БПВП. ЛЕФ внедрен в клиническую практику значительно позже, чем МТ, но результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований показали сопоставимость этих препаратов по эффективности и переносимости [6,11,13].

В настоящем исследовании оценивались результаты применения ЛЕФ у больных с ранней стадией РА в условиях повседневной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование вошли больные ранним РА, установленным согласно классификационным критериям ACR 1987 г., с давностью заболевания менее 2 лет. Наблюдение пациентов проводилось с января по август 2015 г.

При включении в исследование учитывались следующие факторы: все пациенты были старше 18 лет, получение информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Больные получали ЛЕФ (Арава, Элафра) в качестве единственного БПВП. Согласно инструкции по применению препараты назначали по 100 мг/сут в течение первых 3 дней, затем по 20 мг/сут постоянно. При возникновении нежелательных явлений (НЯ) допускалось уменьшение дозы до 10 мг/сут.

Больные проходили обследование до назначения препарата, а также после 1, 3, 6 мес лечения. Во время визита к врачу регистрировались нежелательные явления, оценивалось число болезненных (ЧБС), припухших (ЧПС) суставов, выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценивался функциональный статус по HAQ, определялись СОЭ, содержание С-реактивного белка (СРБ), гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, ревматоидного фактора (РФ), аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина в крови, белка, эритроцитов и лейкоцитов в моче. Вычислялся индекс DAS 28 по формуле:

$$\text{DAS 28} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70\ln\text{СОЭ} + 0,014\text{ОСЗБ},$$

где ЧБС – число болезненных при пальпации суставов (из 28), ЧПС – число припухших суставов (из 28), ОСЗБ – общая оценка состояния здоровья больным в миллиметрах по ВАШ, СОЭ – скорость оседания эритроцитов по Вестергрену. Активность РА определяли по индексу DAS 28. При этом $\text{DAS 28} > 5,1$ соответствовал высокой, $3,2 \leq \text{DAS 28} \leq 5,1$ – умеренной, $2,6 \leq \text{DAS 28} < 3,2$ – низкой активности и $\text{DAS 28} < 2,6$ – ремиссии РА.

Эффективность лечения оценивали по критериям EULAR (по DAS 28), ACR, динамике функционального статуса по HAQ. Эффект лечения по DAS 28 расценивался как хороший в тех случаях, когда показатель снижался более чем на 1,2, а его конечный уровень был меньше 3,2. Если динамика DAS 28 была меньше 0,6 или колебалась от 0,6 до 1,2 при конечном уровне выше 5,1, лечение считалось неэффективным. В остальных случаях эффект расценивался как удовлетворительный. При оценке эффективности по критериям ACR улучшение считалось достоверным в тех случаях, когда на фоне проводимой терапии не менее чем на 20% снижались ЧБС и ЧПС, а также как минимум 3 из 5 оставшихся показателей базового набора (боль, общая оценка активности заболевания больным и врачом, функциональная недостаточность по HAQ, острофазовый показатель). Определялось также число больных с 50% и 70% улучшением по критериям ACR.

При оценке статуса по HAQ функциональная недостаточность считалась минимальной при $\text{HAQ} \leq 1$, умеренной при $1 < \text{HAQ} \leq 2$ и выраженной при $2 < \text{HAQ} \leq 3$.

Улучшение по НАQ считалось выраженным, если этот показатель уменьшался не менее чем на 0,8; при снижении более чем на 0,36, но менее чем на 0,8 эффект считался значительным. Если уменьшение НАQ составляло от 0,22 до 0,36, улучшение расценивалось как умеренное. Меньшая положительная динамика считалась несущественной.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных методов описательной статистики с применением пакета статистической обработки Statistica 6.0. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента и критерию χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. В исследование вошло 30 пациентов (27 женщин и 3 мужчин), соответствующие классификационным критериям РА 1987 г., с давностью заболевания менее 2 лет, средний возраст которых составил $48,9 \pm 12,5$ лет. Средняя продолжительность болезни на момент начала исследования - $13,8 \pm 12,5$ мес. 8 (26,6%) пациентов ранее получали МТ в качестве БПВП, 4 (13,3%) пациентов принимали ГКС не выше 10 мг/сут в перерасчете на преднизолон и 98 % пациентов – НПВП.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ранним РА

Критерий	Число больных, n (%)
РФ: серопозитивные серонегативные	28 (93,3) 2 (6,7)
Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру): I II III IV	3 (10) 27 (90) - -
Активность: низкая умеренная высокая	- 4 (13,3) 26 (86,7)
Функциональный класс по ACR:	
I	4 (13,3)
II	20 (66,7)
III	5 (16,7)
IV	1 (3,3)

Большинство пациентов были серопозитивны по РФ, имели I или II рентгенологическую стадию болезни, высокую активность по DAS 28, I или II функциональный класс по ACR. 22 больных принимали ЛЕФ по стандартной схеме. В

первые 3 дня лечения они получали насыщающую дозу препарата (100 мг/сут), затем постоянно принимали поддерживающую дозу ЛЕФ (20 мг/сут). 8 больных, ранее принимавших МТ, не получали насыщающую дозу ЛЕФ и начинали лечение с поддерживающей дозы (20 мг/сут).

На фоне проводимой терапии отмечалось статистически значимое снижение индекса DAS 28, причем достоверное его уменьшение по сравнению с предыдущими значениями регистрировалось каждые 12 нед.

На фоне лечения каждые 12 нед регистрировалось достоверное уменьшение числа больных с высокой воспалительной активностью по DAS 28 (рис. 1). К концу наблюдения (24 нед) оно уменьшилось с 26 (86,7%) до 2 (6,7%). При этом каждые 12 нед существенно возрастало число больных с низкой активностью и ремиссией ($p < 0,01$). На последнем визите ремиссия была зафиксирована у 3 (10%), а низкая активность – у 5 (16,7%) больных.



Рис. 1. Динамика активности РА на фоне лечения

Через 12 нед после начала лечения достоверное улучшение по критериям EULAR было достигнуто у 13 (43,3%) больных (рис. 2). В ходе последующего наблюдения число больных с достоверным улучшением статистически значимо увеличивалось каждые 12 нед и к концу наблюдения (24 нед) составило 23 (76,7%).

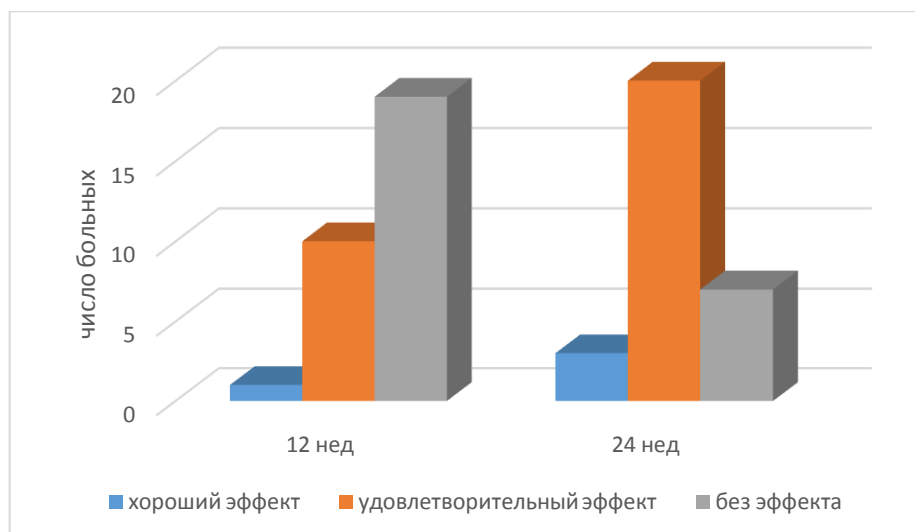


Рис.2. Эффект лечения по DAS 28.

При оценке эффективности по критериям ACR 20% ответ через 12 нед лечения отмечался у 10 (33,3%) больных (рис. 3), ACR 20 через 24 нед – 20 (66,7%), ACR 50 у 5 (16,6%) больных и ACR 70 у 1 (3,3%).

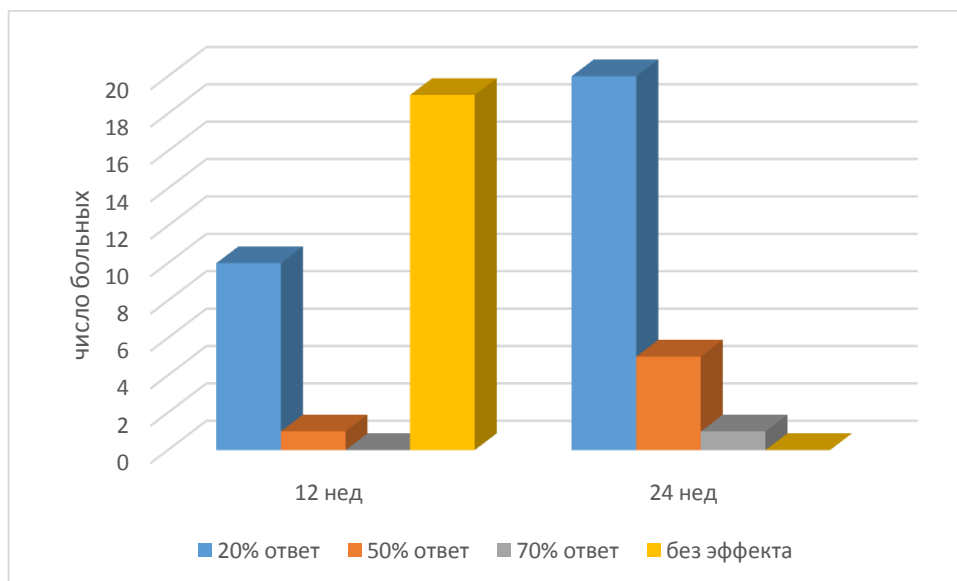


Рис. 3. Эффект лечения по критериям ACR.

За 6 мес терапии препаратом ЛЕФ среднее число припухших суставов снизилось с 12,9 до 4,6, а число болезненных суставов – с 14,3 до 8,1; интенсивность боли по ВАШ уменьшилась в среднем с 68,9 до 21,4 мм; СОЭ – с 39,6 до 21,6 мм/ч, СРБ – с 24,1 до 8,0.

Снижение воспалительной активности сопровождалось значительным улучшением функционального статуса. До начала лечения выраженные нарушения жизнедеятельности по индексу HAQ были у 5 (16,7%), умеренные – у 14 (46,7%) и минимальные – у 11 (36,7%). После назначения ЛЕФ отмечалось отчетливое снижение индекса HAQ, и в конце

наблюдения у 24 (80%) больных функциональные нарушения расценивались как минимальные, у 5 (16,7%) – как умеренные и лишь у 1 (3,3%) – как выраженные.

В ходе исследования не выявлено серьезных НЯ; у 3 (10%) пациентов зафиксированы несерьезные НЯ (тошнота, респираторная инфекция, повышение трансаминаз, но не более чем в 2 раза от нормы, анемия).

В результате исследования не выявлено достоверных различий по эффективности лечения в рандомизированных группах по схемам лечения.

Обсуждение. ЛЕФ был внедрен в клиническую практику в 1998 г. после проведения рандомизированных клинических испытаний, в которых его эффективность и переносимость были сопоставимы с таковыми МТ [6,11,13]. В этих исследованиях была разработана стандартная схема применения ЛЕФ, которая предусматривает использование высоких доз препарата в первые 3 дня лечения с последующим назначением постоянной поддерживающей дозировки. Такая тактика позволяет создавать терапевтическую концентрацию препарата в крови в течение первой недели лечения. При этом многие пациенты отмечают отчетливое улучшение самочувствия уже в течение первого месяца от начала терапии.

Однако при использовании стандартной схемы лечения ЛЕФ в повседневной клинической практике оказалось, что назначение насыщающей дозы (100 мг/сут) пациентам, получавшим ранее другие БПВП, связано с повышением риска НЯ [2,8].

Однако применение насыщающих доз в начале лечения далеко не всегда дает отрицательный результат. Н. Kellner и соавт. [7] использовали ЛЕФ для лечения 308 больных с ранней стадией РА (с давностью заболевания до года). 57,2% из них получали насыщающую дозу. При этом в течение 6 мес наблюдения частота НЯ составила 10,8%, и за этот период лечение было прервано из-за НЯ в 6,3% случаев.

В настоящем исследовании насыщающую дозу ЛЕФ получали 22 (73,33%) больных и только 8 (26,67%) больных, ранее принимавших МТ, не получали насыщающую дозу ЛЕФ и начинали лечение с поддерживающей дозы (20 мг/сут), и частота НЯ в течение 6 мес наблюдения составляла 10 %, в ходе исследования не было выявлено серьезных НЯ, что бы потребовало отмены терапии ЛЕФ, были зафиксированы несерьезные НЯ (тошнота, респираторная инфекция, повышение трансаминаз, но не более чем в 2 раза от нормы, анемия).

Полученные нами результаты хорошо согласуются с данными Н. Kellner и соавт. [7] и позволяют говорить о необходимости дифференцированного подхода к назначению насыщающей дозы ЛЕФ (100 мг/сут). Стандартная схема применения препарата с

использованием высокой дозы в первые 3 дня лечения позволяет быстро создавать терапевтическую концентрацию препарата в крови и может представлять интерес для больных с высокой активностью аутоиммунного воспаления, которые хорошо переносят лечение и для которых максимально быстрое подавление воспалительной активности представляется особенно актуальным. В то же время применение высокой насыщающей дозы в случае комбинации 2-х БПВП при раннем РА, в виду не эффективности предыдущего БПВП, представляется неоправданным, поскольку может приводить к увеличению частоты серьезных НЯ. В таких случаях, вероятно, лечение лучше начинать с константной дозы 10 или 20 мг/сут [2].

При обследовании наших пациентов через 12 нед от начала лечения мы уже не отмечали различий по эффективности в группах получавших и не получавших насыщающую дозу.

В настоящем исследовании у большинства больных на фоне лечения наблюдалось существенное снижение воспалительной активности, сопровождавшееся значительным улучшением качества жизни и функционального статуса, что видно по динамике индексов ACR 20, ACR 50 и ACR 70.

Выводы.

ЛЕФ является эффективным базисным противовоспалительным препаратом для раннего РА, обладающим хорошей переносимостью.

Как насыщающая схема назначения ЛЕФ с использованием высоких доз в первые 3 дня, так и схема без использования насыщающих доз ЛЕФ позволяет эффективно подавлять воспалительную активность и не вызывает существенного увеличения частоты НЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М., Маколкин В.И., Шостак Н.А. и др. Динамика показателей воспалительной активности у больных ревматоидным артритом на ранних этапах базисной терапии лефлуномидом. Терапевтический архив. 2004; 76 (5): 28–32.
2. Балабанова Р.М., Олюнин Ю.А. Монотерапия лефлуномидом у больных ранним ревматоидным артритом (результаты российского национального исследования Арава моно). Научно-практическая ревматология, 2012; 52(3): 13—18.
3. Олюнин Ю.А.. Лефлуномид в клинической практике. Современная ревматология. №1,14: 59-63.
4. Ревматология: национальное руководство/под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 502-516.
5. Чичасова Н.В., Иголкина Е.В. Возможности лефлуномида в лечении ревматоидного артрита. Русский медицинский журнал. 2007;15(8):664–9.

6. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Jun; 39(6):655–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.6.655>.
7. Kellner H., Bornholdt K., Hein G. Leflunomide in the treatment of patients with early rheumatoid arthritis – results of a prospective non-interventional study. *Clin Rheumatol* 2010; 29 (8):913–20.
8. Martin K., Bentaberry F., Dumoulin C. et al. Effectiveness and safety profile of leflunomide in rheumatoid arthritis: actual practice compared with clinical trials. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(1):80–4.
9. Mladenovich V., Domljan Z., Razman B. et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: results of randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38, 1595-1630.
10. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., et al. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (4): 631–7.
11. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*. 1999 Jan 23; 353(9149):259–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.159.21.2542>.
12. Smolen J.S., Landewe R, Breedveld F.C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (9): 964-75.
13. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med*. 1999 Nov 22; 159 (21):2542–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10084>.

Сведения об авторах:

Хабибуллина Роза Рашитовна – ассистент кафедры госпитальной терапии № 1, Башкирский государственный медицинский университет, 450000, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3. e-mail: rosrush88@mail.ru.

Еникеева Гузель Радиковна – заведующая ревматологическим отделением, к.м.н., ГБУЗ РБ ГКБ № 13 г. Уфа, 450112, Россия, г. Уфа, Нежинская, 28.

УДК 615.457.014.24.07:[547.781.8:615.28]

© Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед, А.В. Браженко, З.Р. Ишмакова, 2017

Ю.В. ШИКОВА, В.А. ЛИХОДЕД, А.В. БРАЖЕНКО, З.Р. ИШМАКОВА

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ

ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК С МЕТРОНИДАЗОЛОМ

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Резюме. В статье отражены результаты исследования сополимера стирола с малеиновым ангидридом для создания глазных лекарственных пленок. Приведена рациональная технология получения глазных пленок с метронидазолом.

Ключевые слова: сополимер стирола с малеиновым ангидридом, глазные пленки, метронидазол, технология.

Y.V. SHIKOVA, V.A. LIKHODED, A.V. BRAZHENKO, Z.R. ISHMAKOVA

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND EYE MEDICINAL FILMS WITH
METRONIDAZOLE**

Bashkir State Medical University, Ufa

Abstract. The article reflects the results of a study of styrene-maleic anhydride copolymer to create ophthalmic drug films. Shows the rational technology of obtaining eye films with metronidazole.

Keywords: styrene-maleic anhydride copolymer, eye films, metronidazole, technology.

Актуальность. Среди паразитарных заболеваний глаза широко распространен акантамебный кератит. Акантамеба относится к типу простейших. Возникновение паразитарных акантамебных кератитов в более чем 80% случаев связывают с ношением контактных линз, преимущественно мягкими [1].

Ведущее место в лечении простейших принадлежит препаратам группы 5-нитроимидазолила. Наиболее распространенной лекарственной формой для лечения офтальмологических заболеваний являются глазные капли. Быстрое выведение лекарственных средств из глаза вызывает появление стойких форм микроорганизмов. Избежать этих явлений можно за счет создания лекарственных форм пролонгированного действия.

Разработка глазных лекарственных пленок (ГЛП) на основе нового отечественного полимера сополимера стирола с малеиновым ангидридом (ССМА) с метронидазолом является актуальным.

Цель данной работы заключается в экспериментальной разработке состава, технологии и оценки качества глазных лекарственных пленок с метронидазолом на основе нового отечественного вспомогательного вещества сополимера стирола с малеиновым ангидридом, предназначенных для лечения и профилактики воспалительных и паразитарных заболеваний глаза.

Материалы и методы. При выполнении экспериментальной работы были использованы сополимер стирола с малеиновым ангидридом (ССМА) – (ТУ 6-01-0274010931-01), метронидазол (ВФС 42-2283-93). Размеры пленок: толщину, длину, ширину измеряли в мм с помощью штангенциркуля; pH водного раствора пленок определяли потенциометрически.

Результаты и обсуждение. Для экспериментальной проверки разрабатываемой глазной пленки были приготовлены прописи, содержащие различные количества ССМА, глицерина. При постановке эксперимента учитывался важный фактор «комфортность», т. е. обеспечение стабильности лекарственного вещества в препарате – глазных пленок и соответствие pH слезной жидкости. В качестве буферного компонента использовали натрия тетраборат.

В химическом стакане в рассчитанном количестве воды очищенной, при температуре $80 \pm 5^\circ\text{C}$ растворяли натрия тетраборат и вводили ССМА. Диспергировали до получения однородной дисперсии полимера 10-15 минут и оставляли для набухания в течение 60 минут. В полученный гель вводили глицерин и гомогенизировали турбинной мешалкой. После проводили центрифугирование для удаления пузырьков. Однородную массу разливали на стеклянные чашки Петри, предварительно обработанные этиловым спиртом, высотой 5 мм. Сушку пленочной массы производили при комнатной температуре до остаточной влажности 5%.

Таблица 1

Составы основ пленок и их сравнительная оценка

№ п/п	Ингредиенты, г				Показатели качеств формировавшихся пленок	
	ССМА	Глицерин	Натрия тетраборат	Вода	Описание	pH
1	0,5	1,0	0,018	98,48	тонкая, твердая, неэластичная	7,4
2	1,0	2,0	0,018	96,98	тонкая, твердая, неэластичная	7,5
3	2,0	3,0	0,018	94,98	мягкая, скатывается	7,4
4	3,0	3,0	0,018	93,98	липкая, непрочная	7,4
5	5,0	5,0	0,018	89,98	однородная, тонкая, прочная, эластичная	7,5

Оптимальную концентрацию ССМА для пленок установили по качеству приготовленных композиций визуально по оценке внешнего вида. Результаты представлены в таблице № 1.

ССМА впервые используются в качестве пленкообразователя. Добавление глицерина придает лекарственной форме эластичность.

По данным результатам таблицы мы выбрали состав №5, сочетающий оптимальные свойства пленок. Из полученных пленок высекали скальпелем овальные формы размером: с шириной 4,0 мм и диаметром 9 мм. Пластины представляли собой бесцветные, прочные, эластичные, однородные, без разрывов прозрачные пленки, без запаха с толщиной 0,035 мм, массой 0,015г. И в дальнейших исследованиях изучали возможность введения лекарственного вещества метронидазола в состав данной композиции.

Ранее установлено, что ССМА в концентрации 1-2% обладает противовирусными действием [1], а метронидазол обладает антимикробным действием против простейших акантамебы и клещей демодекса [2], а также противовирусными свойствами, что и послужило основанием для введения его в состав глазной пленки. И разрабатываемый состав пленки на основе ССМА мы рекомендуем для профилактики и лечения акантамебных кератитов и офтальмогерпеса.

Таблица 2

Растворение пластин с 5% содержанием ССМА

серия	№ образцов	Масса пластинки, г	Время растворения, мин	Метрологические характеристики
1	1	0,015	29,10	$S_{cp.}=29,6$ $S_y=0,18$ $Y+T_p S_y=29,94$ $Y-T_p S_y=28,91$ $E_{отн.}=1,7\%$
	2	0,016	30,00	
	3	0,014	29,60	
	4	0,015	30,00	
	5	0,013	29,50	
2	1	0,016	29,60	$S_{cp.}=30,7$ $S_y=0,36$ $Y+T_p S_y=31,82$ $Y-T_p S_y=29,23$ $E_{отн.}=3,0\%$
	2	0,015	31,50	
	3	0,014	31,40	
	4	0,015	29,00	
	5	0,013	31,30	
3	1	0,014	34,10	$S_{cp.}=33,5$ $S_y=0,33$ $Y+T_p S_y=34,44$ $Y-T_p S_y=32,61$ $E_{отн.}=2,7\%$
	2	0,016	33,60	
	3	0,015	33,50	
	4	0,015	33,00	
	5	0,013	33,30	

Метронидазол является малорастворимым в воде веществом. Поэтому мы его растворяли при кипячении в воде. Время растворения определяли по методике, описанной в разделе 2.2. Результаты исследования приведены в таблице 2.

Данные таблицы показывают, что пленки растворяются в среднем в течение 30 минут, отклонение составляет 2,0%.

Выводы.

1. Таким образом, в результате исследований показана возможность и перспективность применения ССМА в качестве пленкообразователя в производстве лечебных и профилактических глазных лекарственных пленок с метронидазолом для офтальмологии.

2. Установлено, что для использования в качестве основы концентрация ССМА в пленках должна составлять 5%, значение pH от 7,4 до 9,0, содержание глицерина 5% и время растворения пленок составляет в среднем 30 минут.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадырова З.Р. Разработка состава, технологии и стандартизация глазных мазей на основе сополимера стирола с малеиновым ангидридом./Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук, Уфа.-2005.-с.22.
2. Азнабаев М.Т., Мальханов В.Б., Гумерова Е.И. Демодекоз глаз. // Русский медицинский журнал.-2003.-Т.4.-№1.-с.125.

Сведения об авторах

Шикова Юлия Витальевна — д. фарм. наук, доцент, Башкирский государственный медицинский университет, зав. каф. фармацевтической технологии, г. Уфа

Лиходед Виталий Алексеевич - д. фарм. наук, профессор, Башкирский государственный медицинский университет

Браженко Александр Васильевич — к. фарм. наук, доцент, Башкирский государственный медицинский университет, каф. фармацевтической технологии, мягкие лекарственные формы

Ишмакова Зульфия Разитовна — к. фарм. наук, доцент, Башкирский государственный медицинский университет, каф. фармацевтической технологии, zulfann@mail.ru

УДК 615.281.9

© Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Ишмакова З.Р., Браженко А.В., 2017

ШИКОВА Ю.В., ЛИХОДЕД В.А., ИШМАКОВА З.Р., БРАЖЕНКО А.В.
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЛАЗНОГО КАРАНДАША С
МЕТРОНИДАЗОЛОМ

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Резюме. В статье приведены результаты подбора вспомогательных веществ для разработки состава и технологии получения глазного карандаша с метронидазолом, рекомендуемых для профилактики и лечения демодекоза глаза, а также изучена намазываемость карандашей.

Ключевые слова: глазной карандаш, метронидазол, демодекоз, намазываемость.

Y.V. SHIKOVA, V.A. LIKHODED, Z.R. ISHMAKOVA, A.V. BRAZHENKO
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THE EYE PENCIL
WITH METRONIDAZOL

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Summary. The article presents the results of the selection of auxiliary substances for the development of the composition and technology of eye pencil with metronidazole, recommended for the prevention and treatment of eye demodicosis, and also studied the spreadability of pencils.

Keywords: eye pencil, metronidazole, demodicosis, spreadability.

Лечение и профилактика паразитарных заболеваний глаз является одной из актуальных проблем современной медицины.

Число больных с заболеваниями век и конъюнктивы демодекозной этиологии среди обратившихся в глазные кабинеты поликлиник до настоящего времени остается довольно значительным. При блефаритах и блефароконъюнктивитах Demodex обнаружен у 39-88 % больных, при множественных халязионах, эписклеритах и краевых кератитах в 64-75% случаев [1]. Существует предположение об антипаразитарном, акарицидном действии у метронидазола при непосредственном нанесении которого в виде 0,75-2,0% геля на пораженный участок [2]. Поэтому разработка глазных карандашей с антимикробным лекарственным веществом метронидазолом является перспективным.

Целью работы явилось подбор вспомогательных веществ для состава, выбора технологии глазных карандашей с метронидазолом, предназначенных для профилактики и лечения демодекоза глаза, а также изучение намазываемости данного препарата.

Материалы и методы. В работе использованы разрешенные для медицинского применения в качестве формообразующих, уплотняющих, пластификаторов следующие вспомогательные вещества: вазелин (ФС 42-2456-97), парафин (ГФ IX, статья 365), масло какао, кремофор РН-40 (П № 013635/01-2002), воск желтый, масло персиковое, ТВИН-80 и метронидазол (ФС 42-0257-07).

Способность материала намазываться определяли по следующей методике [3]. Пробу основы массой один грамм помещали в центре нижней стеклянной пластины, сверху осторожно накладывали верхнюю пластину, на которую помещали груз массой один кг. Под влиянием груза пятно основы равномерно увеличивалось. Через некоторый промежуток времени (15 минут) измеряли диаметр расплывшегося пятна (мм), дающий характеристику намазываемости.

Результаты и обсуждение. При разработке оптимального состава основы медицинских карандашей предназначенных для нанесения на веки глаза учитывали сохранение специальной косметической формы и размеров: длины 4 см и диаметра 0,3 см; плотной текстуры и получение равномерного мазка.

Мы использовали для основы карандаша следующие вещества: парафин, масло какао, воск желтый, масло персиковое, кремофор РН-80, масло какао и вазелин в различных соотношениях. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Составы основ карандаша

Состав №	Парафин	Воск	Масло персиковое	Кремофор	Масло какао	Вазелин
1	-	3,0	1,0	1,0	3,0	2,0
2	-	3,0	1,0	1,0	2,0	3,0
3	1,0	4,0	1,0	1,0	3,0	-
4	2,0	3,0	1,0	1,0	3,0	-
5	2,0	4,0	-	1,0	3,0	-

Сравнительная характеристика различных основ карандашей представлена в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика основы карандаша

№	Состав	Описание
1	Состав №1	Очень жидкая текстура, теряет форму при комнатной температуре.
2	Состав №2	Жидкая текстура, со временем теряет форму при комнатной температуре.
3	Состав №3	Мягкая текстура, сохраняет форму при комнатной температуре, теряет форму при попытке нанесения линии на поверхность.
4	Состав №4	Мягкая текстура, сохраняет форму при комнатной температуре, теряет форму при попытке нанесения линии на поверхность.
5	Состав №5	Плотная текстура, сохраняет форму при комнатной температуре, сохраняет форму при попытке нанесения линии на поверхность.

Из данных таблицы 2 следует, что оптимальной основой для разрабатываемого глазного карандаша является состав №5.

Результаты исследований по намазываемости представлены в таблице3

Таблица 3

Определение намазываемости основ

Состав №	Диаметр отпечатка, мм			среднее значение отпечатка, мм
1	21,00	33,00	24,00	26,00
2	29,00	19,00	25,00	23,00
3	16,00	25,00	19,00	20,00
4	16,70	25,10	17,10	19,70
5	20,90	17,40	20,20	19,50

По данным результатам таблицы видно, что введение в состав основы большей массы парафина не сильно влияет на намазываемость основы.

Карандаши получали по следующей технологии: рассчитанные количества компонентов основы сплавляли на водяной бане в чашке для выпаривания при температуре 80–90°C по мере убывания их температур плавления: сначала парафин и далее по порядку: воск, масло какао. В расплавленную массу добавляли кремофор. В последнюю очередь при тщательном перемешивании вводили предварительно измельченный метронидазол до получения однородной консистенции по типу суспензии. Смесь температуры 60-70°C разливали в предварительно обработанную вазелиновым маслом форму для получения карандаша массой 2,0. После охлаждения в холодильной камере, полученные карандаши помещали в пластмассовые пеналы с завинчивающейся основой по типу подводки для глаз.

Карандаш представляет собой лекарственную форму с плотной текстурой массы и формы длины 4 см и диаметра 0,3 см, обладает хорошей намазываемостью, образует мягкий мазок, оставляющий ровный, сплошной слой на коже века.

Выводы. Таким образом, разработан состав глазного карандаша с метронидазолом на основе: парафин 2,0, воск пчелиный 4,0, кремофор 1,0, масло какао 3,0 и изучена намазываемость основы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаев М.Т., Мальханов В.Б., Гумерова Е.И. Демодекоз глаз. // Русский медицинский журнал.-2003.-Т.4.-№1.-с.125.
2. Бореко Е.И., Николаева С.Н. Противогерпетическая активность тинидазола и метронидазола in vitro и in vivo.//Достижения медицинской науки Беларуси.–2001.– №6.– с.33.

3. Поклад С.В. Разработка и технологические исследования парафармацевтических карандашей с маслом амарантовым: автореф. дис. ... канд.фарм.наук.-2007.-24с.

Сведения об авторах

Шикова Юлия Витальевна — д. фарм. наук, доцент, Башкирский государственный медицинский университет, зав. каф. фармацевтической технологии, г. Уфа

Лиходед Виталий Алексеевич - д. фарм. наук, профессор, Башкирский государственный медицинский университет

Браженко Александр Васильевич — к. фарм. наук, доцент, Башкирский государственный медицинский университет, каф. фармацевтической технологии, мягкие лекарственные формы

Ишмакова Зульфия Разитовна — к. фарм. наук, доцент, Башкирский государственный медицинский университет, каф. фармацевтической технологии, zulfann@mail.ru

СВЕДЕНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала руководствуется положениями "Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы".

Статья должна быть представлена в редакцию (на адрес электронной почты: vestnikbgmu@gmail.com) в электронном виде в документе winword любой версии.

Оригинальные статьи должны быть построены по традиционному принципу для мировой научной периодики и структурированы по плану: актуальность, цель работы, материалы и методы, результаты и обсуждение, завершаться выводами.

Титульная страница должна содержать: УДК статьи, инициалы и фамилию автора (авторов), название статьи. Название организации представившей статью для публикации на русском и английском языках. Дополнительно отдельно необходимо представить фамилию, имя, отчество (полностью) авторов, с указанием должности, ученой степени, звания, места работы и адреса организации. Обязательно необходимо указать автора (фамилия, имя, отчество) ответственного за контакты с редакцией, его телефон и адрес электронной почты.

Краткое резюме на русском языке отражающее основную цель исследования и его результат, ключевые слова (не более пяти)

На английском языке: название статьи, инициалы и фамилии авторов, название организации, резюме и ключевые слова.

Текст статьи, напечатанным шрифтом Times New Roman, 12 кеглем, через 1,5 интервала, поля 2,0 без переноса. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, рисунки, литературу и аннотацию до 15 страниц формата А4. Все страницы должны быть пронумерованы.

Текст статьи, все приведенные цитаты должны быть автором тщательно выверены, проверены по первоисточникам. Цитируемая литература приводится в конце статьи на отдельном листе. Список литературы печатается в алфавитном порядке, сначала - русские, затем зарубежные авторы, согласно ГОСТ Р 7.0.5-2008. В тексте ссылки даются в квадратных скобках (если ссылка на несколько источников - то через запятую без пробелов) в соответствии с номером в списке литературы.

Следует использовать только общепринятые сокращения. Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровать при первом упоминании его в тексте. Не требуется расшифровки стандартных единиц измерения и символов.

Таблицы должны иметь порядковый номер расположенный в правом верхнем углу, название таблицы. Рекомендуется представлять наглядные, компактные таблицы. Все числа в таблицах должны быть выверены и соответствовать числам в статье.

При использовании результатов статистического анализа данных обязательным условием является указанием использованного программного пакета и его версии, названий статистических методов, приведение описательных методов статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

Единицы измерения физических величин должны представляться в единицах Международной метрической системы единиц- СИ.

Рисунки и диаграммы должны представляться отдельными графическими файлами в форматах bmp, jpg, tiff с указанием названия рисунка/диаграммы, его порядковым номером с разрешением не менее 300 dpi. В статье необходимо указывать место положения рисунка/диаграммы.

Все статьи, поступающие в редакцию проходят многоступенчатое рецензирование, замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации статьи.

Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Очередность публикаций устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

Редакция оставляет за собой право сокращать, редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменения названия статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

Публикация статей в журнале бесплатная.

Направление в редакцию статей, которые уже посланы в другие журналы или напечатаны в них, не допускается.

Номера выходят по мере накопления статей, планируемая частота выхода - 6 номеров в год.