



НАУЧНЫЙ
ФОРУМ
nauchforum.ru



№ 4(12)

**НАУЧНЫЙ ФОРУМ:
МЕДИЦИНА, БИОЛОГИЯ
И ХИМИЯ**

МОСКВА, 2018



НАУЧНЫЙ ФОРУМ: МЕДИЦИНА, БИОЛОГИЯ И ХИМИЯ

*Сборник статей по материалам XII международной
научно-практической конференции*

№ 4 (12)
Апрель 2018 г.

Издается с ноября 2016 года

Москва
2018

УДК 54/57+61+63

ББК 24/28+4+5

НЗ4

Председатель редколлегии:

Лебедева Надежда Анатольевна – доктор философии в области культурологии, профессор философии Международной кадровой академии, г. Киев, член Евразийской Академии Телевидения и Радио.

Редакционная коллегия:

Арестова Инесса Юрьевна – канд. биол. наук, доц. кафедры биоэкологии и химии факультета естественнонаучного образования ФГБОУ ВО «Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева», Россия, г. Чебоксары;

Карбекова Джамия Усенгазиевна – д-р биол. наук, гл. науч. сотр. Биолого-почвенного института Национальной Академии Наук Кыргызской Республики, Кыргызская Республика, г. Бишкек;

Сафонов Максим Анатольевич – д-р биол. наук, доц., зав. кафедрой общей биологии, экологии и методики обучения биологии ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный педагогический университет", Россия, г. Оренбург.

НЗ4 Научный форум: Медицина, биология и химия: сб. ст. по материалам XII междунар. науч.-практ. конф. – № 4(12). – М.: Изд. «МЦНО», 2018. – 72 с.

ISSN 2541-8386

Статьи, принятые к публикации, размещаются на сайте научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU.

ISSN 2541-8386

ББК 24/28+4+5

© «МЦНО», 2018

Оглавление	
Биология	5
Раздел 1. Общая биология	5
1.1. Генетика	5
ОЦЕНКА ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОСТИ	5
Постникова Любовь Андреевна	
Кузьмина Вера Анатольевна	
Ушакова Галина Михайловна	
Федорова Елена Михайловна	
Раздел 2. Физикохимическая биология	13
2.1. Биохимия	13
ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА КРОВИ У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ	13
Понизович Екатерина Витальевна	
Золотавина Мария Леонидовна	
Чернявская Оксана Викторовна	
Раздел 3. Физиология	18
3.1. Клеточная биология, цитология, гистология	18
СТРУКТУРА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА ТЕТРАБОРАТОМ НАТРИЯ	18
Жиенгалиев Данияр Кылышбайулы	
Кумарова Айнур Жанкелдиевна	
Астраханов Акежан Рустемович	
Зевреев Руслан Иванович	
Дустанов Ербол Муханович	
Медицина и фармацевтика	26
Раздел 4. Клиническая медицина	26
4.1. Кардиология	26
ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ОТРЫВА ХОРД ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА	26
Цмакалова Виктория Сергеевна	

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ, ВЫЗВАВШИЕ ГЕПАТИТ У КОМОРЕБДНОГО ПАЦИЕНТА Чепурненко Светлана Анатольевна Шавкута Галина Владимировна Насытко Алина Дмитриевна	31
4.2. Лучевая диагностика, лучевая терапия	38
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА: ЭВОЛЮЦИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ Мищенко Яна Владимировна	38
4.3. Нервные болезни	43
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ШЕЙНОЙ ФОРМЫ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА Висурханова Сацита Амхадовна Жуанышева Эльмира Маратовна Мустафина Раушан Муратовна Григолашвили Марина Арчиловна	43
4.4. Ревматология	51
ПРОФИЛЬ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ И СОДЕРЖАНИЕ D-ДИМЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ Талако Татьяна Михайловна	51
Химия	61
Раздел 5. Химия	61
5.1. Высокомолекулярные соединения	61
ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ СИСТЕМ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ НЕФТЯНОГО ПОРФИРИНА Исмаилова Айганым Бактияр кызы Заманбекова Айгуль Тыныбаевна	61
5.2. Кинетика и катализ	66
ЗАВИСИМОСТЬ КАТАЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАНЕСЕННЫХ ПОЛИМЕР МОДИФИЦИРОВАННЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ ПАЛЛАДИЯ В НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОМ ГИДРИРОВАНИИ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СПИРТОВ Жармагамбетова Алима Кайнекеевна Заманбекова Айгуль Тыныбаевна Исмаилова Айганым Бактияркызы	66

БИОЛОГИЯ

РАЗДЕЛ 1.

ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ

1.1. ГЕНЕТИКА

ОЦЕНКА ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Постникова Любовь Андреевна

*магистрант,
Санкт-Петербургский государственный университет,
РФ, г. Санкт-Петербург*

Кузьмина Вера Анатольевна

*биолог,
клиника «АВА-ПЕТЕР»,
РФ, г. Санкт-Петербург*

Ушакова Галина Михайловна

*биолог,
клиника «АВА-ПЕТЕР»,
РФ, г. Санкт-Петербург*

Федорова Елена Михайловна

*PhD, канд. биол. наук, начальник генетической лаборатории,
клиника «АВА-ПЕТЕР»,
РФ, г. Санкт-Петербург*

EVALUATION OF SPERM DNA FRAGMENTATION IN COUPLES USING ART

Lyubov Postnikova

*master of Science, Saint-Petersburg state University,
Russia, Saint-Petersburg*

Vera Kuzmina

*biologist, «AVA-PETER» clinic,
Russia, Saint-Petersburg*

Galina Ushakova

*biologist, «AVA-PETER» clinic,
Russia, Saint-Petersburg*

Elena Fedorova

*PhD, head of the Laboratory of Genetics, «AVA-PETER» clinic,
Russia, Saint-Petersburg*

Аннотация. В современном мире для борьбы с бесплодием активно применяется метод экстракорпорального оплодотворения. Для оценки вероятности наступления беременности проводят ряд тестов, позволяющих оценить состояние мужских половых клеток. Перспективным направлением исследований представляется разработка методов, которые позволят повысить точность оценки мужской фертильности. Одним из таких методов является оценка фрагментации ДНК сперматозоидов в эякуляте. Цель нашей работы заключается в проведении сравнительного анализа содержания сперматозоидов с фрагментированной ДНК у здоровых мужчин и у мужчин с нарушением фертильности.

Abstract. *In vitro* fertilization is a method widely used for infertility treatment nowadays. Variety of tests is required to estimate the functionality of male sperm cells and the fertilization probability. One such method is the evaluation of sperm DNA fragmentation rate in the ejaculate. The purpose of our work is to perform a comparative analysis of the content of spermatozoa with fragmented DNA in healthy men and in men with impaired fertility.

Ключевые слова: фрагментация ДНК сперматозоидов; мужское бесплодие; экстракорпоральное оплодотворение.

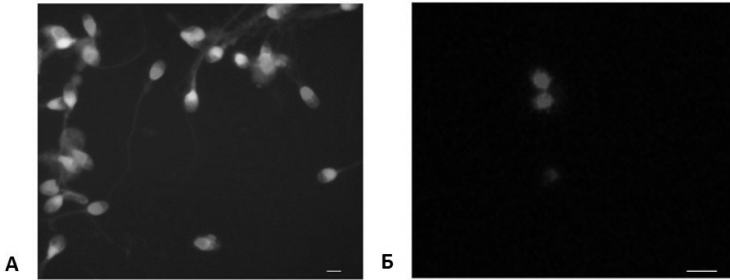
Keywords: sperm DNA fragmentation; male infertility; *in vitro* fertilization.

Введение. Экстракорпоральное оплодотворение сегодня является широко распространенным методом, используемым при лечении бесплодия, вызванного различными причинами, в частности, нарушением репродуктивных функций мужчины. Неудача оплодотворения может быть следствием разнообразных факторов, которые обусловлены наличием структурных и физиологических особенностей мужских половых клеток. В этой связи предсказание возможности беременности требует наличия целого ряда тестов, способных учесть указанные особенности. Традиционный клинический метод для диагностирования нарушений, возникающих при сперматогенезе – метод анализа спермограммы, в рамках которого оцениваются такие параметры, как концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов [8, с. 2163; 10, с. 186]. Однако стандартные показатели спермограммы не во всех случаях с достаточной точностью позволяют оценить вероятность успешного экстракорпорального оплодотворения. В то же время бесплодие в подобных ситуациях может быть обусловлено наличием нарушений в генетическом материале сперматозоидов, и в силу того, что структура хроматина может быть аномальной, возможно возникновение препятствий для развития эмбриона.

Сегодня имеется распространенное мнение, согласно которому оценка мужской фертильности с помощью традиционного лабораторного исследования морфологии, концентрации и подвижности (спермограмма) должна быть дополнена анализом состояния ДНК в сперматозоидах. Широкое распространение получил метод TUNEL (Terminal Deoxynucleotidyl Transferase-mediated dUTP Nick-end Labelling) Br-dUTP Br-dUTP. При его использовании мечение разрывов в ДНК осуществляют с помощью терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы (TdT). Этот фермент распознает разрывы и катализирует присоединение Br-dUTP (бром-дезоксигидроксиридинтрифосфата) в места разрывов к 3' – концу. Br-dUTP визуализируют с помощью антител к Br-dUTP, конъюгированных с флуорохромом [12, с. 93-97]. Еще один базовый метод SCSA (sperm chromatin structure assay) основан на метахроматических свойствах акридина оранжевого, различным образом флуоресцирующего при связывании с однонитевыми (флуоресцирует красным) либо двунитевыми (флуоресцирует зеленым) ДНК.

Результаты и обсуждение. Мы оценили долю сперматозоидов с фрагментированной ДНК у 327 пациентов методами TUNEL и с помощью окраски акридиновым оранжевым (Рис. 1). Для каждого пациента было проанализировано не менее 2000 сперматозоидов. На основании параметров спермограммы выделили 5 групп: нормозооспермия, астенозооспермия, тератозооспермия, олигоастенозооспермия и олигоастенотератозооспермия. Критерии определения нормы для

доли сперматозоидов с фрагментированной ДНК сильно варьирует между разными лабораториями: 15 % [2, с. 1026]; 30 % [4, с. 177]. В связи с этим, на основании литературных данных и собственных наблюдений, пациентов разделили на три группы в зависимости от доли сперматозоидов с фрагментированной ДНК: <15 % – норма, 15 %-30 % – пограничное значение и >30 % – патология.



Примечание: А – Окрасивание акридиновым оранжевым. Ядра сперматозоидов с фрагментированной ДНК имеют желто-оранжевую и оранжевую флуоресценцию; ядра с неповрежденной ДНК флуоресцируют в зеленой и желтой областях спектра. Б – Выявление фрагментации ДНК в сперматозоидах методом TUNEL. Ядра сперматозоидов с поврежденной ДНК флуоресцируют в красной области спектра; ядра сперматозоидов с неповрежденной ДНК (окрашены DAPI) – синяя флуоресценция. Масштабная линейка 5 мкм.

**Рисунок 1. Сперматозоиды из эякулята человека
(увеличение 60х).**

На рис. 2 представлены данные для доноров спермы и пациентов с нормозооспермией, астенозооспермией, тератозооспермией, олигоастенозооспермией (ОА) и олигоастенотератозооспермией (ОАТ). Для пациентов каждой группы была подсчитана доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК. Как видно на Рис. 2, даже среди пациентов с нормозооспермией имеется достаточное количество мужчин с высокой долей сперматозоидов с фрагментированной ДНК.

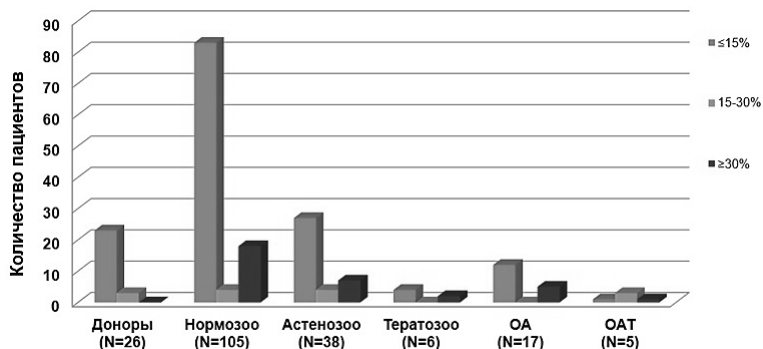
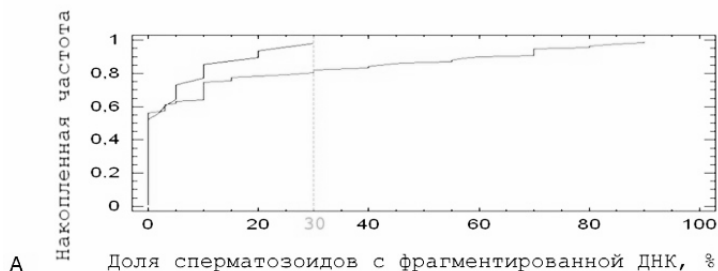


Рисунок 2. Распределение числа пациентов в каждой группе, имеющих долю сперматозоидов с фрагментированной ДНК меньше 15 %, от 15 % до 30 % и более 30 %

По данным литературы, более чем у 11 % мужчин с нормозооспермией выявляют значительную (более 20 %) долю сперматозоидов с фрагментированной ДНК [9, с. 147; 1, с. 1589]. Как видно из графика (Рис. 3А), в группе доноров 100 % участников укладываются в интервал, соответствующей доле сперматозоидов с фрагментированной ДНК менее 30 %, а у пациентов с нормозооспермией 20 % наблюдаемых значений оказывается в интервале, соответствующем доле сперматозоидов с фрагментированной ДНК более 30 %. Из графика (Рис. 3Б) также видно, что большая часть сперматозоидов у пациентов с нормозооспермией содержит нефрагментированную ДНК, также видно, что распределение не Гауссово, поэтому для сравнения доноров спермы с пациентами с нормозооспермией был применен непараметрический критерий рассеяния Колмогорова-Смирнова, который выявил статистически значимые отличия между этими группами ($K-S=2,5$; $P=0,000007$).



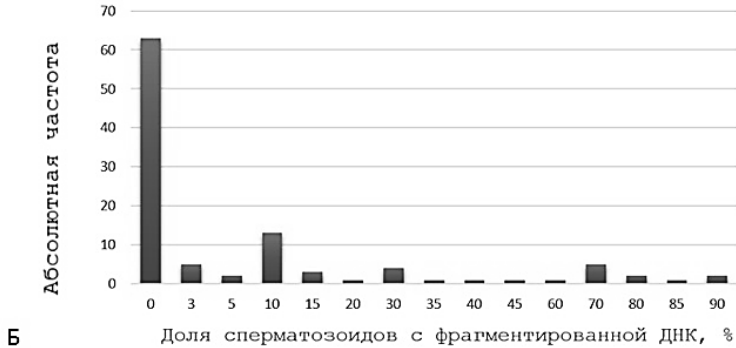


Рисунок 3. А. Распределение пациентов с нормозооспермией по накопленной частоте сперматозоидов с фрагментированной ДНК (синяя линия – доноры, N=26; красная линия -пациенты с нормозооспермией, N=105). Б. Распределение пациентов с нормозооспермией по доле сперматозоидов с фрагментированной ДНК

Для всех остальных групп были обнаружены сходные зависимости. Группы пациентов с астенозооспермией, олигоастенозооспермией и олигоастенотератозооспермией статистически значимо отличаются от доноров спермы (кроме пациентов с тератозооспермией (K-S = 1,2; P = 0,1)): пациенты с астенозооспермией K-S = 2,1; P = 0,0003; с олигоастенозооспермией, K-S = 1,8; P = 0,002; с олигоастенотератозооспермией K-S = 1,5; P = 0,02.

Предположение о корреляции между морфологическими параметрами сперматозоидов и фрагментацией ДНК было выдвинуто на основании данных о том, что важная роль апоптоза состоит в устранении дефектных клеток: ДНК разрушается в аномальных сперматозоидах, по аналогии с различными соматическими клетками [11, с. 534]. По данным [5, с. 837], фрагментация ДНК вследствие апоптоза ниже в группе пациентов с нормозооспермией и у доноров спермы по сравнению с группами пациентов с астенозооспермией, олигоастенозооспермией и олигоастенотератозооспермией.

Апоптоз является конечным результатом различных патологических состояний и системой деградации, контролирующей сперматогенез.

При диагнозе «тератозооспермия» у пациента в эякуляте присутствует значительное количество сперматозоидов с аномальной морфологией, в том числе с вакуолизированной головкой.

Берковитс предположил, что наличие вакуолей в головке сперматозоида коррелирует с фрагментацией ДНК этого сперматозоида [3, с. 637]. В нашем исследовании у пациентов с тератозооспермией также была выявлена высокая доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК: 80 % и 90 %. Однако малочисленность данной выборки не позволила показать статистически значимые отличия от доноров спермы ($K-S = 1,2$; $P = 0,1$). При этом, в ряде исследований показано, что увеличение доли сперматозоидов с поврежденной ДНК в эякуляте бесплодных мужчин коррелирует с аномальными параметрами спермограммы [6, с. 136; 7, с. 385].

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что при снижении основных параметров спермиологического анализа наблюдается увеличение доли сперматозоидов с фрагментированной ДНК.

Список литературы:

1. Belloc S., Benkhalifa M., Cohen-Bacrie M., Dalleac A., Amar E., Zini A. Sperm deoxyribonucleic acid damage in normozoospermic men is related to age and sperm progressive motility // *Fertil Steril.* – 2014. – V.101: 1588–93.
2. Benchaib M., Braun V., Lornage J., Hadj S., Salle B. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique // *Hum Reprod.* – 2003. – V.18: 1023–1028.
3. Berkovitz A., Eltes F., Lederman H., Peer S., Ellenbogen A., Feldberg B., Bartoov B. How to improve IVF-ICSI outcome by sperm selection // *Reprod Biomed Online.* – 2006. – V. 12: 634–638.
4. Bungum M., Humaidan P., Axmon A., Spano M., Bungum L., Erenpreiss J., Giwercman A. Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction technology outcome // *Hum Reprod.* – 2007. – V. 22:174–179.
5. Gandini L., Lombardo F., Paoli D. et al. Study of apoptotic DNA fragmentation in human spermatozoa // *Hum Reprod.* – 2000. – V. 15: 4: 830–839.
6. Huang C., Lin D., Tsao H., Cheng T., Liu C., Lee M. Sperm DNA fragmentation negatively correlated with velocity and fertilization rate but might not affect pregnancy rates // *Fertil Steril.* – 2005. – V. 84:130–140.
7. Mehdi M., Khantouche L., Ajina M., Saad A. Detection of DNA fragmentation in human spermatozoa: correlation with semen parameters // *Andrologia.* – 2009. – V. 41:383–386.
8. Oehninger S., Chaturvedi S., Toner J. et al. Semen quality is there a paternal effect on pregnancy outcome in in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection? // *Hum Reprod.* – 1998. – V. 13: 2161–2164.
9. Rybar R., Markova P., Veznik Z., Faldikova L., Kunetkova M., Zajicova A. et al. Sperm chromatin integrity in young men with no experiences of infertility and men from idiopathic infertility couples // *Andrologia.* – 2009. – V. 41: 141–149.

10. Tesarik J., Mendoza C., Greco E. Paternal effects acting during the first cell cycle of human preimplantation development after ICSI // *Hum Reprod.* – 2002. – V. 17: 184–189.
11. Wang X., Sharma R.K., Sikka S.C. et al. Oxidative stress is associated with increased apoptosis leading to spermatozoa DNA damage in patients with male factor infertility // *Fertil Steril.* – 2003. – V. 80: 3; 531–535.
12. Wlodkowic D., Telford W., Skommer J., Darzynkiewicz Z. "Apoptosis and beyond: Cytometry in studies of programmed cell death." // *Methods Cell Biol.* – 2011. – V. 103:55–98.

РАЗДЕЛ 2.

ФИЗИКОХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

2.1. БИОХИМИЯ

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА КРОВИ У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

Понизович Екатерина Витальевна

*магистрант,
Кубанский государственный университет,
РФ, г. Краснодар*

Золотавина Мария Леонидовна

*канд. биол. наук, доц. кафедры биохимии и физиологии,
Кубанский государственный университет,
РФ, г. Краснодар*

Чернявская Оксана Викторовна

*врач-биолог высшей категории,
«Специализированная клиническая инфекционная больница»,
РФ, г. Краснодар*

Аннотация. Проводилось исследование некоторых показателей крови системы гемостаза при острых и хронических формах вирусного гепатита В и С. Выявлено, что для поражения печени характерно одновременное удлинение АЧТВ и укорочение ПТВ, что может являться проявлением адаптационного механизма. Также отмечалась гипофибриногенемия плазмы крови и удлинение тромбинового времени у больных, где была отмечена взаимосвязь показателей сыворотки крови у больных с вирусными гепатитами.

Ключевые слова: активированное частичное тромбопластиновое время; протромбиновое время; тромбиновое время; фибриноген; плазма крови; взаимодействие элементов системы гемостаза; острая и хроническая формы гепатита В; острая и хроническая формы гепатита С.

Введение. Вирусные гепатиты представляют собой серьезную проблему, так по данным глобального доклада ВОЗ по гепатиту в 2015 году вирусный гепатит стал причиной смерти более 1,3 миллиона человек. Такие показатели превышают смертность населения от ВИЧ и туберкулеза [2].

В настоящее время в диагностике гепатитов большое внимание уделяется определению биохимических показателей в оценке нарушения функций печени [4, с. 7], но остается актуальной проблема понимания взаимодействия элементов системы гемостаза в развитии вирусных гепатитов посредством биохимических тестов.

Цель данного исследования. Определить особенности изменения биохимических показателей системы гемостаза и их взаимодействие при формировании гепатитов в зависимости от вида вируса-возбудителя и формы течения заболевания.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе клинической лаборатории ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» г. Краснодар. В работе было проанализировано 137 плазм крови больных вирусным гепатитом в возрасте от 18 до 44 лет (группы ХВГВ – хронический вирусный гепатит В, ОВГВ – острый вирусный гепатит В, ХВГС – хронический вирусный гепатит С, ОВГС – острый вирусный гепатит С), а также 14 здоровых людей в соответствующей возрастной категории, проходивших скрининговое обследование в больнице и вошедших в контрольную группу (контроль). Во всех исследуемых плазмах венозной крови определялась величина активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПТВ), тромбинового времени (ТВ) и концентрация фибриногена на автоматическом коагулометрическом анализаторе Sysmex CS 2000i.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения MS Excel XP. Определялось среднее значение (\bar{X}) и стандартное отклонение ($\pm m$). Достоверность полученных данных определялась с помощью t-критерия Стьюдента, при уровне значимости $p < 0,05$ различия считались достоверными. Также проводился расчет коэффициента корреляции Пирсона с использованием шкалы Чеддока. При коэффициенте $r > 0,5$ связь между показателями считалась заметной.

Результаты и обсуждения исследования. В ходе исследования осуществлялась оценка показателей системы гемостаза у больных гепатитом В и гепатитом С в хронических и острых формах. Полученные данные представлены в таблице.

Таблица 1.

**Показатели системы гемостаза у больных вирусными гепатитами,
X±m**

Группа	АЧТВ (сек)	ПТВ (сек)	Фибриноген (г/л)	ТВ (сек)
ХВГВ, n = 11	35,17±3,37	12,3±0,12***	2,12±0,21**	18,27±0,56
ОВГВ, n = 37	38,27±1,14***	15,09±0,59	1,92±0,09***	20,02±0,32***
ХВГС, n = 41	35,68±0,75***	12,4±0,13***	2,16±0,09***	18,76±0,22*
ОВГС, n = 48	35,21±0,59***	12,91±0,2***	2,19±0,09***	19,06±0,3*
Контроль, n = 14	29,93±0,89	14,9±0,5	3,05±0,14	17,66±0,47

*Примечания: ХВГВ – хронический вирусный гепатит В; ОВГВ – острый вирусный гепатит В; ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ОВГС – острый вирусный гепатит; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – степень значимости различий относительно контрольной группы.*

Из таблицы видно, что во всех плазмах крови, кроме группы больных с ХВГВ, отмечалось достоверное удлинение АЧТВ по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,001$), что может свидетельствовать о склонности к гипокоагуляции крови при поражении клеток печени, характерном для хронических и острых форм гепатитов В и С. При этом наибольшее значение (38,27±1,14 сек) АЧТВ отмечалось в плазмах крови больных вирусным гепатитом В в острой форме, что может говорить о высоком риске возникновения геморрагического синдрома (подобные явления отмечаются и в других исследованиях [1, с. 13]).

При определении длительности ПТВ, показатели крови во всех группах, за исключением плазмы крови больных острым вирусным гепатитом В, были достоверно ниже контрольной группы примерно в 1,2 раза. Подобное укорочение ПТВ свидетельствует об активации внешнего механизма свертывания крови [3, с. 79].

В ходе изучения взаимосвязи между длительностью АЧТВ и ПТВ в группах (ХВГВ, ОВГВ, ХВГС) отмечалась положительная корреляционная связь: высокая в группе больных с ХВГВ (коэффициент корреляции (r) составил 0,73) и заметная в группах больных ОВГВ и ХВГС ($r = 0,63$.) Отмеченная взаимосвязь может свидетельствовать о включении адаптационного механизма к перераспределению белковых факторов системы свертывания крови: удлинение АЧТВ может являться

следствием дефицита факторов внутреннего пути гемостаза и стать причиной развития кровотечений, а для предотвращения этого процесса происходит укорочение протромбинового времени и активация внешнего механизма свертывания крови [3, с. 78].

При исследовании уровня фибриногена в плазме венозной крови во всех плазмах крови больных отмечалось достоверное уменьшение концентрации в плазме крови ($p < 0,01$) по сравнению с показателями крови в контрольной группе, а наименьшее значение белка острой фазы было выявлено в плазме крови больных гепатитом В в острой форме ($1,92 \pm 0,09$ г/л), подобное снижение концентрации фибриногена может свидетельствовать о развитии ДВС-синдрома, о чем также говорит и удлинение АЧТВ.

В работе также проводилось исследование длительности ТВ. Это третий по значимости (после АЧТВ и ПТВ) базовый коагуляционный тест. Во всех плазмах крови, кроме группы больных хроническим вирусным гепатитом В, отмечалось достоверное удлинение ТВ. Это может быть объяснено прямым следствием развития гипофибриногенемии, что может приводить к формированию ДВС-синдрома. Наибольшее значение данный коагуляционный тест имел в плазме крови больных гепатитом В в острой форме и составил $20,02 \pm 0,32$ сек.

При исследовании взаимосвязи между концентрацией фибриногена и длительностью ТВ в плазмах крови больных хроническим вирусным гепатитом В отмечалась средняя отрицательная заметная корреляционная связь ($r = -0,68$), свидетельствующая о возможном первоначальном изменении ТВ, что в последствии может привести к снижению концентрации фибриногена в плазме крови. По нашему мнению, отмеченная особенность может зависеть от активности X плазменного фактора, являющегося связующим звеном между внешним и внутренним путями свертывания крови.

В результате проведенных исследований нами были выделены следующие особенности, сформулированные в **выводах**:

1. Наиболее значимым показателем оценки свертывающей системы крови в диагностике вирусных гепатитов В и С является определение концентрации фибриногена в плазме крови.

2. Длительность АЧТВ была достоверно выше в плазмах крови всех групп, за исключением группы больных ХВГВ, более чем в 1,1 раз.

3. В плазмах крови всех групп, кроме группы ОВГВ, отмечалось достоверное укорочение ПТВ более чем в 1,1 раз.

4. В плазмах крови всех экспериментальных групп было отмечено достоверное снижение концентрации фибриногена в плазме венозной крови более чем в 1,3 раза.

5. Длительность ТВ в плазмах крови всех групп, кроме группы больных ХВГВ, была достоверно выше более чем в 1,06 раз по сравнению с показателями контрольной группой.

6. При изучении взаимодействий между показателями была выявлена средняя положительная корреляционная связь между АЧТВ и ПТВ в группах больных ХВГВ, ОВГВ, ХВГС. А также средняя отрицательная корреляционная связь между концентрацией фибриногена и длительностью ТВ в группе больных ХВГВ.

Заключение. Таким образом, данное исследование позволяет с другой стороны посмотреть на механизмы взаимодействия элементов системы гемостаза при формировании вирусных гепатитов В и С как в хронической, так и в острой форме.

Список литературы:

1. Билалова А.Р. Особенности клиники и системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2015. 175 с.
2. ВОЗ / Глобальный доклад по гепатиту [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017-executive-summary/ru/> (Дата обращения: 10.03.2018).
3. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. – Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. – 400 с.
4. Шхалахова Р.М., Золотавина М. Л, Чернявская О.В. Биохимическое сопровождение процесса хронизации гепатита С в условиях оценки функций печени // International science project. – 2017. – № 2. – С. 7-10.

РАЗДЕЛ 3.

ФИЗИОЛОГИЯ

3.1. КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ, ЦИТОЛОГИЯ, ГИСТОЛОГИЯ

СТРУКТУРА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА ТЕТРАБОРАТОМ НАТРИЯ

Жиенгалиев Данияр Кылышбайулы

*интерн-хирург Западно-Казахстанского государственного
медицинского университета имени Марата Оспанова,
председатель научно-образовательной школы
академика АМН РК Т.Ж. Умбетова,
Республика Казахстан, г. Актобе*

Кумарова Айнур Жанкелдиевна

*интерн-хирург Западно-Казахстанского государственного
медицинского университета имени Марата Оспанова,
Республика Казахстан, г. Актобе,*

Астраханов Акежан Рустемович

*студент Западно-Казахстанского государственного
медицинского университета имени Марата Оспанова,
Республика Казахстан, г. Актобе*

Зевреев Руслан Иванович

*интерн-хирург Западно-Казахстанского государственного
медицинского университета имени Марата Оспанова,
Республика Казахстан, г. Актобе*

Дустанов Ербол Муханович

*интерн-хирург Западно-Казахстанского государственного
медицинского университета имени Марата Оспанова,
Республика Казахстан, г. Актобе*

STRUCTURE OF THE LIVER IN CHRONIC INTOXICATION OF THE ORGANISM WITH SODIUM TETRABORATE

Daniyar Zhiyengaliyev

*Intern- surgeon
of Marat Ospanov West Kazakhstan State Medical University,
and chairman of the scientific and educational school
of Academician of the Academy of Medical Sciences
of the Republic of Kazakhstan T. Zh. Umbetov,
Kazakhstan, Aktobe*

Ainur Kumarova

*Intern- surgeon
of Marat Ospanov West Kazakhstan State Medical University,
Kazakhstan, Aktobe*

Akezhan Astrakhanov

*Student
of Marat Ospanov West Kazakhstan State Medical University,
Kazakhstan, Aktobe*

Ruslan Zevreev

*Intern- surgeon
of Marat Ospanov West Kazakhstan State Medical University,
Kazakhstan, Aktobe*

Yerbol Dustanov

*Intern- surgeon
of Marat Ospanov West Kazakhstan State Medical University,
Kazakhstan, Aktobe*

Аннотация. На 30 беспородных, белых крысах-самцах изучалось воздействие тетрабората натрия на структуру печени, а также ее пост-экспериментальная репаративная регенерация. Хроническое отравление животных проводили в течении 2-х месяцев ежедневным внутрижелудочным введением водного раствора тетрабората натрия в дозе 150 мг/кг. Гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином и по ван Гизону. После двухмесячного отравления организма тетраборатом натрия происходило снижение весового индекса печени до $36,3 \pm 2,53$: (в контроле – $42,5 \pm 2,37$). В эксперименте выявлялась дегенерация гепатоцитов ($12,3 \pm 1,24$). Наблюдался стаз крови – заполнение кровью

центральной вены, расширение синусоидных капилляров. Междольковые вены переполнены кровью, а вокруг междольковых желчных протоков выявлялись расширенные перитубулярные пространства. Происходило возрастание двуядерных клеток до $12,7 \pm 1,75 \%$, (в контроле – $5,8 \pm 0,41 \%$), увеличивалось количество полиплоидных клеток ($4,3 \pm 0,27 \%$), в контроле – $2,2 \pm 0,12 \%$. В постэкспериментальном периоде (7 дней, 14 дней, 30 дней и 60 суток) наблюдалось постепенное уменьшение дегенерирующих клеток, возрастание числа темных гепатоцитов, при значительном уменьшении количества двуядерных и полиплоидных гепатоцитов.

Abstract. On 30 non-native, white male rats were studied effects of sodium tetraborate on the structure of the liver and its postexperimental reparative regeneration. Chronic poisoning of animals was carried out for 2 months by daily intraperitoneal injection of an intragastric of sodium tetraborate in a dose of 150 mg/kg. Histological sections were stained with hematoxylin-eosin and by van Gieson. After two-month poisoning of the body with sodium tetraborate, the weight index of the liver decreased to 36.3 ± 2.53 (in the control – 42.5 ± 2.37). In the experiment, hepatocyte degeneration was detected (12.3 ± 1.24). Blood stasis was observed – blood filling of the central vein, expansion of sinusoidal capillaries. Interlobular veins are full of blood, and around interlobular bile ducts revealed expanded peritubular spaces. The growth of binuclear cells increased to $12.7 \pm 1.75 \%$, (in control – $5.8 \pm 0.41 \%$), the number of polyploid cells increased ($4.3 \pm 0.27 \%$), in control – $2.2 \pm 0.12 \%$. Post-experimental period (7 days, 14 days, 30 days and 60 days) showed a gradual decrease in degenerating cells, an increase in the number of dark hepatocytes, with a significant decrease in the number of binuclear and polyploid hepatocytes.

Ключевые слова: тетраборат натрия; печень; двуядерные клетки; полиплоидный гепатоцит; дегенерированные гепатоциты.

Keywords: sodium tetraborate; liver; binuclear cells; polyploid hepatocyte; degenerated hepatocytes.

Вступление. Актюбинская область Республики Казахстан является биогеохимическим регионом по бору, поэтому одной из главных задач работников здравоохранения является изучение влияния химических соединений бора на организм человека и животных. Потребление человеком и животными бора менее 1,0 мг в день отрицательно сказывается на здоровье. Кабу, М. с соавторами [1] было установлено, что бора в более низких дозах не вызывает никаких гистологических изменений в почках, толстой кишке, печени и желудка. При введении высокой дозы бора наблюдали выраженный отек, воспалительная миграция клеток и образование новых сосудов.

Одним из органов – мишеней для ксенобиотиков является печень, в которой под влиянием токсических веществ развиваются выраженные нарушения структуры ткани, проявляющиеся дистрофией, расширением сосудистого русла, нарушением регенерации гепатоцитов [2]. Токсические реакции реализуются через прямое повреждающее действие на клетки печени и характеризуются четко прослеживаемой зависимостью от дозы поступившего в организм веществ, а также от продолжительности его воздействия. Поэтому весьма актуальным является установление уровня повреждающего действия на печень токсического вещества, в том числе, в зависимости от дозы и от продолжительности действия. Любой человек в малом или большом количестве, короткое или длительное время обязательно подвергается повреждающим действиям токсических веществ и на это организм отвечает, в конечном счете, регенерацией органа.

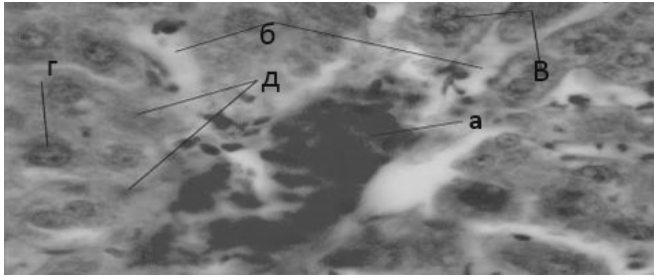
Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на 30 белых, беспородных крысах-самцах (10 интактные, 10 контрольные, 10 экспериментальные). Материалом исследования были кусочки печени. Экспериментальным животным в течение 2-х месяцев ежедневно внутривенно в дозе 150 мг/кг (1/30 ЛД₅₀) в физиологическом растворе вводился тетраборат натрия, в объеме 1-2 мл. Контрольным животным в те же сроки вводили внутривенно 1-2 мл физиологического раствора. Выведение животных из эксперимента осуществляли методом декапитации после 2-х месячного хронического отравления боратом металла. Все манипуляции с животными проводились на основании разрешения этического комитета Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова (протокол № 1 от 25 декабря 2009 года). Кусочки печени для исследования брали с самой крупной левой боковой доли. После гистологической проводки парафиновые срезы толщиной 7-8 мкм окрашивали гематоксилин эозином и по ван Гизону. При увеличении 1000 раз в гистологических срезах, подсчитывали количество двуядерных, полиплоидных и дегенерирующих клеток. Статистическая обработка полученных данных исследования проводилась по программе Material Vision. Анализ результатов проводился с вычислением средней арифметической, ошибки средней, критерия Стьюдента, значимыми считали различия между средними показателями при $P \leq 0.05$.

Цель исследования – изучение воздействия тетрабората натрия, на морфологию печени.

Результаты исследования и обсуждение. После 2-х месячного хронического отравления тетраборатом натрия наблюдается стаз крови – заполнение кровью центральной вены, где пристеночно располагаются фибробласты, расширение синусоидальных капилляров (рис. 1а, б).

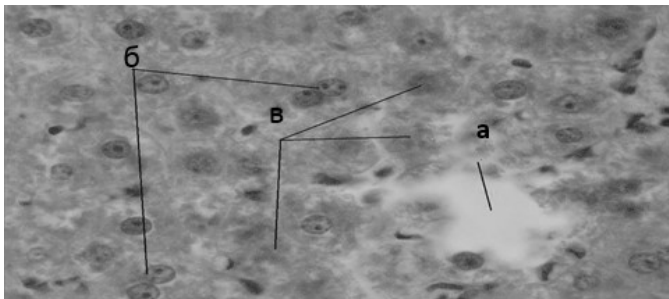
Светлые гепатоциты, расположенные вокруг центральной вены, в основном, дегенерированы (рис. 1д, рис. 2в, рис. 3г) и их процентное содержание составляет $6,1 \pm 0,7\%$. Наряду с этим после хронического отравления наблюдается возрастание числа двуядерных до $12,7 \pm 1,75\%$ (рис. 1в, рис. 2б, рис. 3в). Происходит увеличение количества полиплоидных клеток, если в контроле они составляли $2,2 \pm 0,12\%$, то в эксперименте их количество достигало $4,3 \pm 0,27\%$ (рис. 1 г).

Вокруг триад, расположенных в перипортальной зоне наблюдаются расширенные междольковые вены, вокруг желчных протоков выявлялись расширенные перитубулярные пространства (рис. 4).



Примечание: а - центральная вена заполненная кровью; б - расширенные синусоидные капилляры с явлениями гемостаза; в - двуядерные клетки; г - полиплоидный гепатоцит; д - дегенерированные гепатоциты. Окраска: гематоксилин-эозином. Ув.1000.

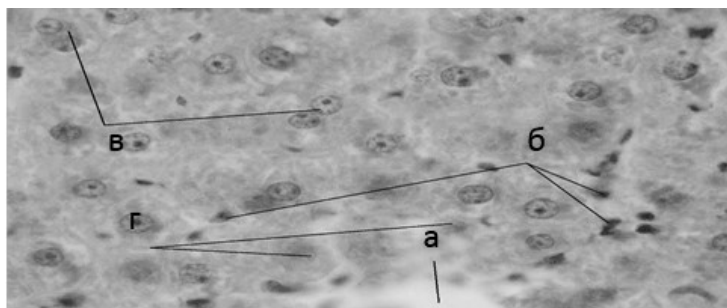
Рисунок 1. Печеночная долька крысы после 60 дневного хронического отравления тетраборатом натрия



Примечание: а - центральная вена; б - двуядерные клетки; в - дегенерированные гепатоциты. Окраска: гематоксилин-эозином. Ув.1000.

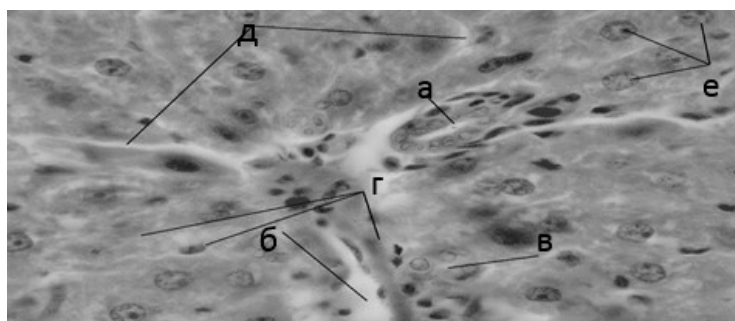
Рисунок 2. Печеночная долька крысы после 60 дневного хронического отравления тетраборатом натрия

После экспериментального двухмесячного отравления организма тетраборатом натрия относительный вес печени крысы уменьшился, со снижением весового индекса до $36,3 \pm 2,53$; соответствуя 3,6 % веса животного, а у контрольного крыс был $42,5 \pm 2,37$, соответствуя 4,2 % веса животного.



Примечание: а - центральная вена; б - синусоидные капилляры; в - двуядерные клетки; г - дегенерированные гепатоциты. Окраска: гематоксилин-эозином. Ув. 1000.

Рисунок 3. Стаз крови в синусоидных капиллярах после 60 дневного хронического отравления тетраборатом натрия



Примечание: а - междольковый желчный проток, с перитубулярным скоплением фибробластов; б - междольковая вена; в - междольковая артерия; г - дегенерированные гепатоциты; д - расширенные синусоидные капилляры со стазом крови; е - полиплоидные клетки. Окраска: гематоксилин - эозином. Ув. 1000.

Рисунок 4. Печеночная долька крысы после 60 дневного хронического отравления тетраборатом натрия. Триада в перипортальной зоне

Увеличение количества двуядерных и полиплоидных гепатоцитов указывает на степень напряжения в печеночных клетках в ответ на хроническое воздействие ксенобиотиков [3]. С другой стороны – возрастание количества двуядерных и полиплоидных клеток отражает митотическую активность органа и указывает на усиление адаптационно-приспособительных механизмов в ответ на хроническую интоксикацию.

Результатом двухмесячной интоксикации организма тетраборатом натрия является развитие воспалительного процесса печени, характеризующегося стазом крови в центральной, междольковой венах, синусоидальных капиллярах, деструкцией гепатоцитов, а также клеточной инфльтрацией стромы и регенерацией печеночной ткани.

Подводя итог вышеизложенному можно утверждать, что хроническая интоксикация организма тетраборатом натрия приводит к хроническому воспалительному процессу с дегенерацией гепатоцитов. В свою очередь в ответ на деструктивные процессы, осуществляется защитно-приспособительная реакция, усиление митотической активности гепатоцитов в виде увеличения числа двуядерных и полиплоидных гепатоцитов.

В целом, хроническая интоксикация приводит к уменьшению общего веса, и весового индекса печени, увеличению числа дегенерирующих клеток, двуядерных и полиплоидных гепатоцитов. В частности, если весовой индекс печени у контрольных животных составлял $42,5 \pm 2,37$, то после эксперимента он снизился до $36,3 \pm 2,53$.

Токсическое действие тетрабората натрия, приводит к деструкции клеток печени, в основном гепатоцитов, расположенных вокруг центральный вены. Если в контроле число дегенерирующих клеток составляло $0,5 \pm 0,02$ %, то в эксперименте оно достигало $6,1 \pm 0,7$ %.

Выводы:

1) В результате токсического действия тетрабората натрия происходит дегенерация гепатоцитов. При этом дегенерации подвергаются светлые гепатоциты, расположенные вокруг центральной вены, так как эти клетки, в основном, выполняют детоксикационную функцию, за счет большого количества в их цитоплазме агранулярной эндоплазматической сети.

2) Воздействие токсического вещества приводит к воспалительному процессу, что сопровождается усиленной экссудацией и образованию большого количества тканевой жидкости, которая приводит к дисбалансу гемодинамики – превалированию оттока крови над притоком. Результатом последнего является стаз крови в венозных сосудах печеночной доли (центральная вена, синусоидные капилляры).

Список литературы:

1. Kabu M., Tosun M., Elitok B., Akosman M. S. Histological evaluation of the effects of borax obtained from various sources in different rat organs // J.Morphologia. 2015. №33 (1). P.255-261.
2. Сериков В.С., Ляшев Ю.Д. Влияние мелатонина на стрессиндуцированные изменения в печени крыс с различной устойчивостью к стрессу // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 3. С. 290-294.
3. Turkez H., Geyikoglu F., Tatar A. Borax counteracts genotoxicity of aluminum in rat liver // Toxocology and industrial health. 2013. Vol. 29. № 9. P. 775-779.

МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА

РАЗДЕЛ 4. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

4.1. КАРДИОЛОГИЯ

ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ОТРЫВА ХОРД ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Цмакалова Виктория Сергеевна

лаборант

*Кафедра внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Рост ГМУ,
РФ, г. Ростов -на -Дону*

THE POSSIBILITY OF SURGICAL CORRECTION OF MITRAL INSUFFICIENCY AGAINST THE BACKGROUND OF CHORD SEPARATION DURING MITRAL VALVE PROLAPSE

Victoria Tsmakalova

*laboratory assistant, the Department of Internal Diseases № 1,
Rostov State Medical University,
Russia, Rostov-on-Don*

Аннотация. Пролапс митрального клапана является наиболее частой клапанной патологией в индустриальных странах и основной причиной операций на митральном клапане при изолированной митральной недостаточности. В статье рассматривается клинический случай развития тотальной недостаточности митрального клапана на фоне практически полного отрыва хорд от задней створки. Выполнена

шовная пластика и аннулопластика митрального клапана опорным кольцом Карпантье и пластика трикуспидального клапана по Де-Вега в условиях искусственного кровообращения. Клапаносохраняющая операция позволила избежать пожизненного приема варфарина.

Abstract. Mitral valve prolapse is the most common valve pathology in industrialized countries and the main cause of operations on the mitral valve with isolated mitral insufficiency. The article deals with the clinical case of the development of total mitral valve insufficiency against the background of almost complete chord separation from the posterior wing. Suture plastic and annuloplasty of the mitral valve with the support ring of the Carpentier and the tricuspid valve plastic in the De-Vega in conditions of artificial blood flow were performed. Valve preserving operation allowed to avoid lifelong reception of warfarin.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана; отрыв хорд; недостаточность митрального клапана; шовная пластика.

Keywords: mitral valve prolapse, chord separation, mitral valve insufficiency, suture plastic.

Пролапс митрального клапана (ПМК) воспринимается многими кардиологами как анатомическая особенность, не заслуживающая особого внимания [1]. А между тем, наличие ПМК повышает риск внезапной смерти [2]. ПМК является наиболее частой клапанной патологией в индустриальных странах и основной причиной операций на митральном клапане (МК) при изолированной митральной недостаточности [3]. Предрасполагающими факторами служат миксоматозная дегенерация, разрыв хорд различной этиологии, нарушения обмена коллагена. В их основе лежит целый каскад биохимических нарушений [4-7].

Рассмотрим клинический случай. Пациентка С., 51 года впервые обратилась на прием кардиолога с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке, повышенную утомляемость, снижение переносимости нагрузок. Из анамнеза, диагноз ПМК впервые установлен с 32 лет. Состояние ухудшилось в течение 3 месяцев, когда появилась одышка, сердцебиение, слабость. При обследовании по данным эхокардиоскопии Аортальный клапан (АК): 3-х створчатый, незначительное краевое уплотнение створок Регургитации на АК нет. Градиент давления (ГД) пиковый на АК 8,0 мм рт.ст. Левое предсердие (ЛП): 42 мм (75x54 мм). Правый желудочек (ПЖ): 24 мм, Регургитация на МК: тотальная. Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ): конечный диастолический размер (КДР) – 56 мм, конечный диастолический объем (КДО) - 158 мл, фракция выброса

(ФВ) - 61 %. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу: 10 мм, задней стенки (ЗС) ЛЖ в диастолу: 10 мм. Трикуспидальный клапан (ТК): створки тонкие, регургитация на ТК: 1,5+. Расчетное давление в ПЖ: 50 мм рт.ст. Легочная артерия (ЛА): 30 мм. Регургитация на легочном клапана (ЛК): нет. ГД пиковый на ЛК: 5 мм рт.ст. Заключение: створки МК неравномерно утолщены. Секвестрация основания передней створки (МК), деформация и практически полный отрыв хорд от задней створки (ЗС) МК. Свободная флотация ЗСМК. Тотальная недостаточность МК (два уровня регургитации – центральный и эксцентричный потоки). Дилатация и объемная перегрузка ЛП. Систолическая функция ЛЖ скомпенсирована. Недостаточность ТК. Повышение давления в малом круге кровообращения. По данным ЭКГ: Синусовая тахикардия 94 уд/мин. Гипертрофия ЛП и ЛЖ. Нарушение процессов реполяризации в миокарде. Пациентка госпитализирована в кардиохирургическое отделение для оперативного лечения. Диагноз основной: синдром дисплазии соединительной ткани. Недостаточность МК III степени, на фоне отрыва хорд от ЗСМК. Осложнения: ХСН IIА ст, 3 ФК (NYHA). Легочная гипертензия (ЛГ) 2 степени. Сопутствующий: Хронический гастрит в стадии нестойкой ремиссии. Полип верхней трети желудка. Абберантная поджелудочная железа. Вегето-сосудистая дистония с цефалгическим синдромом. Выполнена операция 12.04.2017 г.: шовная пластика Р2 сегмента ЗСМК, аннулопластика МК опорным кольцом Карпантье Мединж размер 28, пластика ТК по Де-Вега в условиях ИК. Проводимое лечение: бисопролол, спиронолактон, амлодипин, кордарон, квамател, омепрозол, амикацин цефтриаксон, гепанаксин, элзепам, кетопрофен, варфарин. По данным гистологического исследования от 14.04.17 г.: макроскопически: часть МК 1*0,7*0,2 см – белесоватая полупрозрачная ткань с фрагментами хордальных нитей. Микроскопически: в клапане выраженный диффузный мукоидный отек, умеренный диффузный фиброз, умеренной диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Активность воспалительного процесса умеренная. Заключение: ревматический фибропластический эндокардит МК с формированием недостаточности в клинике. По данным лабораторных исследований: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи без патологии. По данным ультразвукового триплексного сканирования артерий, вен нижних конечностей, брахиоцефальных артерий патологии не выявлено. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек от 20.03.17 г.: признаки диффузных изменений желчного пузыря. Коронарография от 06.03.17г.: гемодинамически значимых стенозов не выявлено. Вентрикулография: зон гипокинеза миокарда ЛЖ не выявлено.

При выписке: состояние больной удовлетворительное, активных жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы не предъявляет. Грудина стабильная, послеоперационный рубец состоятелен. Уровень гипokoагуляции достаточный. Назначено лечение: бисопролол 5 мг утром под контролем ЧСС (55-80 уд/мин) с последующим титрованием дозы, амиодарон 200 мг х 2 раза в сутки, 2 недели, затем 200 мг х 3 раз в сутки; прием в будние дни, субботу и в воскресенье не принимать, Варфарин 2,5мг 2 таб. 1/2 таб. Вечером ежедневно постоянно под контролем МНО, ПТИ. Контроль 1 раз в 7 дней в течение первого месяца после выписки. Далее 1 раз в месяц, 3-6 месяцев. Спиринолактон 50 мг ежедневно натощак-1-2 мес., торасемид 5 мг х 1 раз 7 дней, через день, пантопразол 20 мг х 2 раза в день 2 недели. Пациентка прибыла для контрольного осмотра. В динамике: по данным ЭХОКС 07.02.18 г. Заключение: Аорта: Восходящий отдел 33 мм, АК: 3-х-створчатый, незначительное краевое уплотнение створок. Регургитация на АК нет ГК пиковый на АК 8,0 мм рт.ст; ЛП 37 мм; ПЖ 23 мм МК: створки уплотнены, пластинка на опорном кольце. Регургитация на МК 1+. Систолическая функция ЛЖ: КДР 50 мм, КДО 119 мл, ФВ 61 % МЖП в диастолу 10 мм; ЗСЛЖ в диастолу 10 мм ТК: створки тонкие. Регургитация на ТК: 0-1+. ЛГ: 29 мм. Регургитация на ЛК: нет ГД пик. на ЛК 5 мм рт.ст. Заключение: Состояние после пластики МК на опорном кольце, пластики ТК. Минимальная недостаточность МК 1+. Размеры полостей сердца в норме. Систолическая функция ЛЖ не нарушена. Минимальная недостаточность ТК. Лабораторные показатели в пределах нормы.

Уникальность случая заключается в выполнении клапано-сохраняющей операции, дающей возможность избежать постоянного приема варфарина. Операция имеет хороший отделенный результат. Таким образом, ПМК является фактором риска отрыва хорд и формирования недостаточности МК, требующей хирургической коррекции. Наиболее важным аспектом профилактики такого рода осложнений является прием препаратов магния [8, 9], дающего возможность в некоторых случаях уменьшить степень пролабирования МК и избежать далеко зашедших осложнений, которыми являются отрыв хорд МК.

Список литературы:

1. Нестеренко З.В. Дисплазия соединительной ткани—медико-социальный феномен XXI века / З.В. Нестеренко // Боль. Суставы. Позвоночник. - 2012. - Т 1, № 5 – С. 17-23.
2. Бокерия О.Л., Внезапная сердечная смерть и пороки митрального и аортального клапанов. / О.Л. Бокерия, Т.С. Базарсадаева //Анналы аритмологии. - 2013. - Т.10, № 3. - С 162-170.

3. Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста / Э.Г. Малев, С.В. Реева, Е.В. Тимофеев, Э.В. Земцовский // Российский кардиологический журнал. - 2017. - № 1. – С. 35-41.
4. Чепурненко С.А. Дисбаланс в системе антиоксидантной защиты как возможная причина снижения компенсаторно-адаптивных возможностей у юношей с пролапсом митрального клапана / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 143. № 5. С. 519-521.
5. Cherpurnenko, S.A. Antioxidantnt status and hypoxia severity in various compensatory-adaptive reaction types among yong men with mitral valve prolapse / S.A. Cherpurnenko // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2007. - Т. 6, № 8. - С. 64-68.
6. Чепурненко С.А. Параметры калликреин-кининовой системы как маркеры различных адаптивных возможностей организма у юношей с пролапсом митрального клапана / С.А. Чепурненко // Клиническая лабораторная диагностика. - 2010. - № 2. - С. 13-17.
7. Чепурненко, С.А. Биохимические методы оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы у юношей с пролапсом митрального клапана и их коррекция / С.А. Чепурненко // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. - Саратовский государственный медицинский университет. – Саратов. – 2010. - 44 с.
8. Чепурненко С.А. Использование магне В 6 в целях повышения компенсаторно-адаптивных возможностей у юношей с первичным пролапсом митрального клапана / С.А. Чепурненко // Клиническая медицина. - 2008. - Т. 86, № 7. - С. 61-64.
9. Чепурненко С.А. Влияние комбинированного препарата, содержащего магний и пиридоксин, на показатели гемостаза у юношей с первичным пролапсом митрального клапана / С.А. Чепурненко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. - Т.8, № 4. - С. 84-87.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ, ВЫЗВАВШИЕ ГЕПАТИТ У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА

Чепурненко Светлана Анатольевна

*д-р мед. наук, ассистент кафедры общей врачебной практики
(семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФПК и ППС,
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
Государственное бюджетное учреждение Ростовской области
«Ростовская областная клиническая больница»,
РФ, г. Ростов-на-Дону*

Шавкута Галина Владимировна

*д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики
(семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФПК и ППС
ФГБОУ Рост ГМУ Минздрава России,
РФ, г. Ростов-на-Дону*

Насытко Алина Дмитриевна

*лаборант кафедры общей и клинической биохимии № 1,
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
РФ, г. Ростов-на-Дону*

UNWANTED DRUG INTERACTIONS THAT CAUSED HEPATITIS IN A COMORBID PATIENT

Svetlana Chepurnenko

*Doctor of Medical Sciences,
assistant of the Department of General Practice (Family Medicine)
in Rostov State Medical University, Rostov Regional Clinical Hospital,
Russian Federation, Rostov-on-Don*

Galina Shavkuta

*Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Department of General
Practice (Family Medicine) in Rostov State Medical University,
Russian Federation, Rostov-on-Don,*

Alina Nasytko

*Laboratory assistant of the Department of Clinical Biochemistry №1
in Rostov State Medical University,
Russia, Rostov-on-Don*

Аннотация. В статье приводится клинический случай развития лекарственного гепатита у коморбидного пациента. Наряду с мультифокальным атеросклерозом коронарных артерий, требующим назначения высоких доз статинов, у пациента имелись и другие болезни обмена: алиментарно-конституциональное ожирение, подагра и жировой гепатоз, усугубляющие течение атеросклероза. Лекарственный гепатит был вызван, скорее всего, нежелательной комбинацией препаратов: розувастатина, мелоксикама. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме этих препаратов, является изофермент CYP2C9. Дополнительный вклад в развитие лекарственного гепатита внес препарат омега 3 полиненасыщенные жирные кислоты, который так же может вызвать повышение активности печеночных ферментов в единичных случаях. Аналогичный побочный эффект зарегистрирован и у пантопразола. Все препараты назначались по показаниям и в адекватных дозах. Прогнозировать течение лекарственного гепатита не представлялось возможным.

Abstract. The article cites the clinical case, the development of drug-induced hepatitis in a comorbid patient. Along with multifocal atherosclerosis of the coronary arteries, which require the appointment of high doses of statins, the patient also had other metabolic diseases: alimentary-constitutional obesity, gout and fatty hepatosis, aggravating the course of atherosclerosis. Drug hepatitis was caused, most likely, by an undesirable combination of drugs: rosuvastatin, meloxicam. The main isoenzyme involved in the metabolism of these two drugs is the isoenzyme CYP2C9. An additional contribution to the development of medicinal hepatitis has been the preparation of omega-3 polyunsaturated fatty acids, which can also cause an increase of the hepatic enzymes activity in isolated cases. A similar side effect was registered in pantoprazole. All drugs were prescribed according to the indications and in adequate doses. It was not possible to predict the course of drug hepatitis.

Ключевые слова: лекарственный гепатит; мелоксикам; розувастатин; коморбидность; пантопразол; омега 3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Keywords: medicinal hepatitis; meloxicam, rosuvastatin; comorbidity; pantoprazole; omega 3 polyunsaturated fatty acids.

Возможность медикаментозного поражения печени следует предполагать при назначении каждого лекарственного средства [1]. Клиническое течение лекарственного гепатита варьирует от отсутствия симптомов с небольшими изменениями лабораторных параметров

до значительного холестатического и цитолитического синдромов с развитием желтухи и острой печеночной недостаточности [2]. В группу гепатотоксичных медикаментов входят противогрибковые и антимикробные препараты, противосудорожные и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и другие [3]. Предрасполагающими факторами являются: возраст, курение, употребление алкоголя, перенесенные заболевания печени, сопутствующие патологии, вирусные инфекции. Имеет значение доза и продолжительность приема препарата, его концентрация в сыворотке крови, одновременный прием нескольких лекарственных веществ [4]. С возрастом увеличивается риск повреждения гепатоцитов при употреблении медикаментозных средств [5]. Гепатит, индуцируемый лекарственными препаратами, возникает обычно в течение первых 6 месяцев после начала терапии. Некоторые препараты способны вызывать заболевание после более длительного латентного периода (статины, в том числе розувастатин (Р)) [6]. Определённая группа препаратов, принимаемых всего лишь в течение 2-3 дней, может привести даже к летальному исходу [5]. Лекарственный гепатит является диагнозом исключения, который требует более подробного изучения для своевременной диагностики и предотвращения его развития. Приведем пример, иллюстрирующий высокую необходимость системного подхода для установления правильной этиологии заболевания.

Пациент С., 56 лет госпитализирован в кардиологическое отделение 28.01.15 г. Диагноз основной: ИБС. Нестабильная (прогрессирующая) стенокардия. Фоновый: гипертоническая болезнь III стадии медикаментозно достигнутая степень артериальной гипертензии 1, риск 4 (очень высокий). Осложнения: ХСН I. ФК II. Сопутствующий: алиментарно-конституциональное ожирение II степени. Хронический гастродуоденит вне обострения. Полип антрального отдела желудка. Жировой гепатоз. Подагра, подагрический артрит, впервые диагностированный 2013 г., активность 2, ФК2. Пациенту выполнена коронарография от 29.01.15 г.: выявлено мультифокальное поражение коронарных артерий. Левая коронарная артерия: ствол стеноз 70 %. Передняя межжелудочковая ветвь: стеноз в проксимальной трети 95 %, диагональная ветвь: без гемодинамически значимых стенозов, интермедия: без гемодинамически значимых стенозов, огибающая ветвь: окклюзия в проксимальной трети с ретроградным контрастированием дистального русла по внутрисистемным коллатералям. Правая коронарная артерия: пролонгированный стеноз в средней трети 95-99 %. Иммуноферментный анализана сифилис, ВИЧ, HBSAg, HBC – отрицательный. По лабораторным данным: общий анализ крови и мочи без особенностей, мочевины 7,8 ммоль/л, креатин – 108,7 мкмоль/л, общий белок – 75 г/л, билирубин – 16,3 мкмоль/л, прямой – 2,4 мкмоль/л,

непрямой – 13,9 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 32 ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 27 ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 197 ед/л. протромбиновый индекс – 93,3 %, активированное частичное тромбопластиновое время – 27,2 сек, международное нормализованное отношение – 1,0 ед, тромбиновое время – 20,1 сек., фибриноген – 4,9 г/л. Липопротеинограмма: хиломикроны – нет, общий холестерин – 5,59 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности – 0,89 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой и очень низкой плотности – 4,7 ммоль/л, индекс атерогенности – 5,28 ед, триацилглицериды – 0,96 ммоль/л, тип липопротеинемии – IIIa. Таким образом, по результатам анализов у пациента отсутствовал вирусный гепатит и другие признаки повреждения печени. По данным электрокардиограммы: ритм синусовый, ЧСС 63 уд. в мин, ишемия боковой стенки левого желудочка (ЛЖ). По данным эхокардиоскопии: конечный диастолический размер ЛЖ – 54 мм, фракция выброса – 58 %, конечный диастолический объем ЛЖ – 143 мл, толщина межжелудочковой перегородки – 14 мм, толщина задней стенки – 13 мм. Заключение: уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана, митрального клапана (МК). Гипертрофия миокарда ЛЖ. Глобальная систолическая функция ЛЖ скомпенсирована. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1 типа. Недостаточность МК 1 ст. Недостаточность трикуспидального клапана 1 ст. По данным УЗИ органов брюшной полости, почек: гепатомегалия. Диффузные изменения печени, поджелудочной железы. Очаговое образование левой почки, вероятно, ангиомиолипома. По данным ультразвукового триплексного сканирования (УЗТС) брюшного отдела аорты и артерий нижних конечностей: гемодинамически незначимые атеросклеротические бляшки (АСБ) до 20 %. По данным УЗТС брахиоцефальных артерий: комплекс интимомедиа 0,8 мм, дифференцировка на слои снижена. Гемодинамически незначимая локальная гиперэхогенная АСБ в бифуркации общей сонной артерии слева до 20 %. Правая позвоночная артерия малого диаметра 2,3 мм, асимметрия кровотока $D < S$ 50 %. По подключичным артериям кровотоки магистральные. По данным фиброгастроуденоскопии: поверхностный гастрит, дуоденит. Полип антрального отдела желудка. Получал следующую терапию: фраксипарин 0,9 мл * 2 р, бисопролол 2,5 мг, периндоприл 2,5 мг, аторвастатин (А) 20 мг, омега 3 полиненасыщенные жирные кислоты (ОЗ-ПНЖК). Учитывая мультифокальный характер поражения коронарных артерий показано аортокоронарное шунтирование. Больной переведен в кардиохирургическое отделение, где ему выполнена 10.02.15 г. операция: маммарокоронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, аортокоронарное шунтирование заднебоковой и огибающей ветви левой коронарной артерии, задней межжелудочковой ветви

правой коронарной артерии аутовенами в условиях искусственного кровообращения. Во время пребывания в кардиохирургическом стационаре основные биохимические показатели крови практически не изменились за исключением повышения АЛТ до 76 ед/л. В дальнейшем сохранялся высокий уровень АЛТ – 72 ед/л наблюдался рост АСТ до 47 ед/л. При выписке пациенту рекомендована терапия в следующих суточных дозах: рамиприл 2,5 мг, бисопролол 10 мг, кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты 100 мг, мелоксикам (М)15 мг в течение – 7-10 дней, спиринолактон 50 мг, пантопразол(П) по 40 мг в течение 1 месяца, ОЗ-ПНЖК 1000мг. В связи с ростом активности трансаминаз А 20мг заменен на Р 10 мг. Метаболизм А и Р отличаются между собой. А– это пролекарство иметаболизируется с образованием активных метаболитов в печени. Примерно 70 % подавления активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов. Ключевую роль в метаболизме А играет изофермент СYP3A4 печени [7]. Р подвергается метаболизму в печени только на 10 % в основном изоферментом СYP2C9. Более 90 % подавления циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы приходится на Р и только 10 % на его метаболиты. С точки зрения профилактики повреждения печени он был бы более предпочтителен. Кроме того, по эффективности 10 мг Р превосходят 20 мг А [8]. Вот почему пациенту был рекомендован Р в дозе 10мг под контролем липидограммы, уровня трансаминаз и билирубина. Все препараты назначались строго по показаниям в адекватных дозах. Прогнозировать развитие лекарственного гепатита заранее не представлялось возможным. На фоне проводимой терапии у пациента появились жалобы на боли в правом подреберье, горечь во рту, слабость, быструю утомляемость. При обследовании выявлено повышение уровня печеночных ферментов. По данным от 20.03.2015 г. (АЛТ 233 ед/л, АСТ 154 ед/л). Лечился амбулаторно – без эффекта. По результатам анализов от 28.04.2015г. АЛТ 377 ед/л, АСТ 189 ед/л. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии пациент госпитализирован в терапевтическое отделение по месту жительства где находился с 30.04.2015 г по 14.05.2015 г. с диагнозом: основной: хронический гепатит, неуточненной этиологии, вероятнее всего медикаментозный, высокой степени активности на 28.04.2015 г. (АЛТ 377 ед/л; АСТ 189 ед/л), с регрессом до минимальной степени активности на 08.04.2015 г (АЛТ 143 ед/л), неустановленная стадия фиброзных изменений в печени. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек от 22.04.15 г. – признаки диффузных изменений в печени, поджелудочной железе. Хронический холецистит. Стужение желчи. Проведенное лечение: тиоктовая кислота 300 мг + NaCl 0.9 %-200.0 мл внутривенно

капельно 1 р в день; раствор фосфоглива 2.5 мг x 1 раз в день внутривенно струйно; раствор пиридоксина 5 % – 1.0 мл внутримышечно; раствор тиамин 5 % – 1.0 мл внутримышечно; раствор гептрала 400 мг + 200 мл 0,9 % NaCl внутривеннокапельно № 10, затем по 2 капсулы 2 раза в день длительно, раствор креона 10000 ед. +. NaCl 0.9 % – 200.0 мл внутривенно капельно, омепразол 20 мг на ночь – 2 недели, урсодезоксихолевая кислота 1000 мг на ночь длительно. Кроме того, пациент продолжил базовую кардиотропную терапию в следующих суточных дозах: рамиприл 2,5 мг, бисопролол 10 мг, спиронолактон 50 мг, клопидогрел 75 мг, кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты 100 мг. Проведя анализ препаратов, принимаемых пациентом, установлено, что повышение активности печеночных ферментов и билирубина может вызвать мелоксикам, который также метаболизируется изоферментом CYP2C9 и вызывает транзиторное повышение активности трансаминаз или уровня билирубина, а также – гепатит [9]. В литературе приводятся сведения о повышении уровня печеночных ферментов при приеме М в 7,7 % у больных ревматоидным артритом [10]. Поскольку и М и Р метаболизируются через один цитохром CYP2C9, это могло сыграть решающую роль в развитии лекарственного гепатита. Пантопрозол и ОЗ-ПНЖК, назначенные нашему больному, также может вызывать рост трансаминаз [11, 12]. Таким образом, 4 препарата, имея односторонний характер негативного воздействия на гепатоциты и исходный неблагоприятный фон в виде жирового гепатоза усугубили уже имеющиеся нарушения и привели к развитию активного лекарственного гепатита. По истечении времени, на фоне использования гепатопротекторов активность печеночных ферментов пришла в норму. Через 6 мес. пациент вновь начал принимать Р в дозе 10 мг, эзетемиб – 10 мг и урсодезоксихолевую кислоту – 1000 мг в сутки. Уровень липопротеидов низкой плотности находится в пределах целевых значений. С использованием такой комбинации активность печеночных ферментов не повышалась. Пациент предупрежден об опасности использования НПВП и других лекарственных средств, способных повышать активность трансаминаз.

Выводы:

1. Развитию лекарственного гепатита высокой степени активности способствовало наличие коморбидной патологии: мультифокального атеросклероза, требующего назначения статинов, жирового гепатоза на фоне алиментарно-конституционального ожирения, подагры, обострение которой приводит к использованию НПВП.
2. М и Р метаболизируются через один цитохром CYP2C9, что вероятно сыграло решающую роль в развитии лекарственного гепатита.

Негативную роль оказало включение в схему ОЗ-ПНЖК и пантопразола, так же способных повысить активность печеночных ферментов.

Список литературы:

1. Lewis J.H. Drug-induced liver injury throughout the drug development life cycle: where we have been, where are we now, and where we are headed. Perspectives of a clinical hepatologist / J.H. Lewis. – PharmMed, 2013. –P. 165-191.
2. Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Disease / N.Kaplowitz, L.D.DeLeve. – 3rdedn, Academic press: Waltham, MA, 2013.
3. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations / D.E.Kleiner, N. Chalasani, W. Lee et al. – Hepatology, 2014. –P. 661-670.
4. Давыдова В.М. Лекарственные поражения печени у детей / В.М. Давыдова // Практическая медицина. – 2012. – № 3. – С. 65-71.
5. Drug-Induced Liver Injury / H.L. Bonkovsky, D.P. Jones, M.W. Russo et al. - 6th edn, Philadelphia, PA, 2011. – P. 417-461.
6. Vuppalanchi, R. Risk factors for drug-induced liver disease. In: Kaplowitz N and DeLeve LD (eds) Drug-Induced Liver Disease / R.Vuppalanchi, N.Chalasani. – 3rd edn, Academic press: Waltham, MA, 2013. –P. 265–274.
7. Описание лекарственного препарата Липримар / Справочник лекарственных средств // Vidal. – 2018. – Режим доступа: WWW. URL: https://www.vidal.ru/drugs/liprimar__2245. – 15.04.2018.
8. Описание лекарственного препарата Крестор / Справочник лекарственных средств // Vidal. – 2017. – Режим доступа: WWW. URL: https://www.vidal.ru/drugs/crestor__3551. – 15.04.2018.
9. Harirforoosh, S. Adverse effects of nonsteroidalantiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications / S.Harirforoosh, W.Asghar, F. Jamali. –Pharm Sci, 2013. – P. 821-47.
10. Еще раз о безопасности нимесулида / Р.М. Балабанова, Г.Г. Корешков, О.Н. Егорова, М.Е. Запрягаева // Фармакотерапия. – 2011. – № 4. – С. 58-60.
11. Описание лекарственного препарата Улипристал / Справочник лекарственных средств // Vidal. –2017. – Режим доступа: WWW. URL:<https://www.vidal.ru/drugs/molecule/797>. – 15.04.2018.
12. Описание лекарственного препарата Омакор / Справочник лекарственных средств // Vidal. – 2018. – Режим доступа: WWW. URL: https://www.vidal.ru/drugs/omacor__35539. – 15.04.2018.

4.2. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА: ЭВОЛЮЦИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Мищенко Яна Владимировна

студент

Рязанского государственного медицинского университета

имени академика И.П. Павлова

РФ, г. Рязань

X-RAY DIAGNOSIS: EVOLUTION AND APPLICATION IN MODERN MEDICINE

Yana Mishchenko

student of The Ryazan State medical university

Academician I.P. Pavlov,

Russia, Ryazan

Аннотация. В статье рассмотрена история открытия рентгеновских лучей и развития лучевой диагностики. Приведен опыт применения рентгенологической диагностики, который позволяет судить о различных параметрах исследуемых органов и выявлять их форму, расположение в организме, состояние тонуса, перистальтики, а также рельефа слизистых. Увеличивается количество оборудования для лучевой диагностики, а также число проведенных исследований, причем наиболее выражены эти тенденции в ультразвуковой диагностике, рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии.

Abstract. The article deals with the history of the discovery of X-rays and the development of radiation diagnostics. The experience of using X-ray diagnostics is given, which allows to judge various parameters of the organs under study and to reveal their shape, location in the body, condition of tone, peristalsis, and also the relief of the mucous membranes. The number of equipment for radiodiagnosis is increasing, as well as the number of studies carried out, and these tendencies in ultrasound diagnostics, X-ray computed tomography and magnetic resonance tomography are most pronounced.

Ключевые слова: лучевая диагностика; рентгенология; компьютерная томография; магнитно-резонансная томография.

Keywords: radiation diagnostics; roentgenology; computed tomography; magnetic resonance imaging.

Рентгенология – область медицины, изучающая применение рентгеновского излучения для исследования строения и функций органов и систем и диагностики заболеваний [2]. В нашем современном мире, когда одна революционная технология сменяет другую, невозможно вообразить, что до конца XIX в. у врачей не было никакой возможности заглянуть внутрь человеческого тела. Лучевая диагностика появилась лишь в 1895 г., когда немецкий ученый Вильгельм Конрад Рентген (Wilhelm Conrad Roentgen) с помощью X-лучей получил первый снимок костей кисти. После этого за короткий срок методы рентгенологии стали использоваться при исследовании легких, сердца, пищевода, желудка и других органов. Появлялись новые аппараты и методики, постоянно расширялась область применения X-лучей, в некоторых странах получивших название «рентгеновских» - по имени первооткрывателя. Рассмотрим некоторые моменты эволюции развития рентгенологии.

В течение 1896 г. рентгеновские снимки были выполнены в ведущих клиниках и лабораториях Вены, Парижа, Лондона, Санкт-Петербурга и Москвы. В России первый рентгеновский снимок выполнил знаменитый ученый Александр Степанович Попов, выдающийся физик, электротехник, известный главным образом как изобретатель радио.

Также в 1896 г. в Париже один из рентгеновских снимков, Антуан Анри Беккерель заинтересовался механизмом образования X-лучей и, в частности, их связью с флюоресценцией. Спустя два месяца он доказал, что похожие лучи испускает уран. Пьером Кюри и Марией Склодовской-Кюри в 1898 г. был открыт радий, а затем начались работы по изучению возможностей его медицинского применения. В 1934 г. Ирен и Фредерик Жолио-Кюри обнаружили явление искусственной радиоактивности, благодаря этому появились новые возможности в диагностике и лечении болезней человека. Метод радиоактивной индикации с использованием природных изотопов впервые применил ученый Дьердь Хевеши (позже он был награжден Нобелевской премией в области физики) в 1913 г. В 1922 г. Антуан Лекассань сформулировал принцип радиографии. В 1936 г. физик Карл Давид Андерсон получил Нобелевскую премию за открытие позитрона, без чего не было бы возможным создание позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

В 1929 г. немецкий врач Вернер Форсманн впервые в мире выполнил на себе катетеризацию правых отделов сердца. В 1956 г. он вместе с двумя другими учеными (А. Курнандом и Д. Ричардсом) получил Нобелевскую премию по медицине за разработку метода ангиографии. В 1971 г. в Лондоне был установлен прототип рентгеновского компьютерного томографа. Он был создан инженером Годфри Хаунсфилдом (рис. 1-4), работавшим в звукозаписывающей компании ЭМИ (отсюда первое название аппарата - ЭМИ-сканер). Ученые, преодолев серьезные технические трудности, в 1975 г. создали рентгеновский компьютерный томограф для исследования всего тела. За создание метода компьютерной томографии Годфри Хаунсфилду и Алану Кормаку в 1979 г. была присуждена Нобелевская премия по медицине. Основы другой томографической методики - магнитно-резонансной томографии (МРТ) - заложили работы двух Нобелевских лауреатов - физиков Ф. Блоха и Э. Парселла (1952 г.), открывших эффект ядерного магнитного резонанса (ЯМР) [3].

В течение десятилетий рентгенология была практически единственным методом лучевой диагностики. Новый виток развития специальности произошел во второй половине XX в. Российская лучевая диагностика (этот термин является синонимом общепринятого в нашей стране названия «рентгенология») вступила, наконец, в полосу перемен. За последние 8–10 лет ситуация в нашей стране существенно изменилась. Это произошло благодаря реализации нацпроекта «Здоровье» и программ высокотехнологичной медицины, осуществления региональных и муниципальных проектов в здравоохранении, а также вследствие развития частной медицины [2]. Появились ультразвуковые методы диагностики, ангиография, термография. Однако поистине революционные преобразования начали происходить после создания рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Произошло существенное расширение парка современной аппаратуры для лучевой диагностики. Произошло заметное увеличение числа цифровых рентгеновских аппаратов и маммографов, магнитно-резонансных и компьютерных томографов (КТ и МРТ) гамма-камер и позитронных эмиссионных томографов (ПЭТ), совмещенных с КТ. Сравнивая развитие западной и отечественной лучевой диагностики, можно отметить, что раньше мы считали, что отстаем от западных коллег по технической оснащенности нашей специальности, теперь мы зачастую ничем им в этом отношении не уступаем [1].

Новый уровень развития лучевой диагностики привел к тому, что ее вклад в выявление различных болезней, планирование их лечения и оценку его результата сейчас велик как никогда. В ряде случаев

рентгенологическое исследование является самым доступным и недорогим методом, позволяющим поставить окончательный диагноз. Исследования с помощью КТ-ангиографа коронарных артерий из исследовательской методики с неясными показаниями для применения в практике («игрушка») превратилась в важный метод диагностики коронарного атеросклероза и ИБС, показания к назначению которой внесены в международные рекомендации. КТ-колонография признана методом скрининга рака толстой кишки, сопоставимого по своей информативности с фибро-волоконной колоноскопией. Доказано, что низкодозная КТ легких может применяться для раннего выявления (скрининга) рака легкого в группах высокого риска и снижать смертность от этого самого распространенного онкологического заболевания. МРТ молочных желез стала играть важную роль в диагностике рака молочной железы у молодых женщин с генетической предрасположенностью к развитию этой болезни [5]. В целом ситуация складывается таким образом, что применение одного-двух высокотехнологичных методов лучевой диагностики позволяет в разы сократить сроки обследования пациентов, проводить диагностику на амбулаторно-поликлиническом уровне и выявлять многие социально значимые болезни на более ранних стадиях, обеспечивая, соответственно, и их более эффективное лечение. Но внедрение новых методик лучевой диагностики в современные медицинские стандарты происходит не сразу — этот процесс требует определенного времени для накопления опыта, устранения ошибок и выработки правильных подходов к их использованию. Может быть, перемены не столь радикальны, как бы нам хотелось, но не замечать их нельзя. Применение рентгенологической диагностики позволяет судить о различных параметрах исследуемых органов и выявлять их форму, расположение в организме, состояние тонуса, перистальтики, а также рельефа слизистых. Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки позволяет распознать гастрит, язвы и опухолевые образования. При рентгенологической диагностике желчного пузыря и желчевыводящей системы в целом можно оценить размер, контуры, просвет составляющих. При патологии можно найти конкременты или опухолевые образования.

Рентгеновские снимки кишечника помогают в дифференцировке кишечной непроходимости, наличии опухоли или дивертикула. А при выполнении обзорной рентгенографии органов грудной клетки можно распознать опухоли, инфекции и другие заболевания.

Также этот метод диагностики хорош в гинекологической практике, урологии и нефрологии с применением контрастного вещества [5].

Список литературы:

1. Дуглас С. Секреты рентгенологии / С. Дуглас [и др.]. - М.: Бином, 2003.– 703 с.
2. Лучевая диагностика [Текст]: учебник. Т. 1 / под ред. Г.Е. Труфанова. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2007. – 416 с.
3. Линденбрaten Л.Д. Очерки истории российской рентгенологии / Л.Д. Линденбрaten. - М.: ВИДАР, 1995. – 254 с.
4. Линденбрaten Л.Д. Медицинская радиология и рентгенология / Л.Д. Линденбрaten, И.П. Королюк. – М.: Медицина, 1993. – 556 с.
5. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в российской федерации в 2016 г. / И.Е. Тюрин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2017. – № 98 (4). – С. 219-226.

4.3. НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ШЕЙНОЙ ФОРМЫ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

Висурханова Сацита Амхадовна

*резидент невропатолог
Карагандинского государственного медицинского университета,
Республика Казахстан, г. Караганда*

Жуанышева Эльмира Маратовна

*резидент невропатолог
Карагандинского государственного медицинского университета,
Республика Казахстан, г. Караганда*

Мустафина Раушан Муратовна

*резидент невропатолог
Карагандинского государственного медицинского университета,
Республика Казахстан, г. Караганда*

Григолашвили Марина Арчиловна

*профессор кафедры «Нейрохирургии и неврологии»,
факультета резидентуры и дополнительного образования
Карагандинского государственного медицинского университета,
Республика Казахстан, г. Караганда*

A CLINICAL CASE OF NECK FORM THE SIDE AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Satsita Visurhanova

*resident neuropathologist Karaganda State Medical University,
Kazakhstan, Karaganda*

Elmira Zhuanysheva

*resident neuropathologist Karaganda State Medical University,
Kazakhstan, Karaganda*

Raushan Mustafina

*resident neuropathologist Karaganda State Medical University,
Kazakhstan, Karaganda*

Marina Grigolashvili

*scientific adviser, professor of the Department of Neurosurgery
and Neurology, Faculty of Residency and Additional Education
of Karaganda State Medical University,
Kazakhstan, Karaganda*

Аннотация. В статье представлен клинический случай шейной формы бокового амиотрофического склероза с нетипичным началом, быстрым прогрессированием. Приведены краткие статистические данные, подчеркнуты важность дальнейшего изучения течения заболевания, методов диагностики и эффективного лечения.

Abstract. The clinical case of cervical form lateral amyotrophic sclerosis with the atypical beginning, fast progressing is presented in the article. Brief statistical evidences are provided, importance of the disease course further research, diagnostics methods and effective treatment are accentuated.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз; особенности течения; болезнь Лу Герига; болезнь двигательного нейрона.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis; features of the disease course; Lou Gerig's disease; motor neurone disease.

Актуальность: по современным данным боковой амиотрофический склероз занимает третье место в структуре неврологических заболеваний, и является одной из самых распространенных форм болезни двигательного нейрона. По последней статистике ежегодно в мире выявляют 2-3 новых случая на 100 тысяч человек. Это небольшой процент встречаемости в общей частоте, но каждому пациенту необходимо оказывать специализированную помощь. Помощь необходима на всех этапах диагностики, а также после установки клинического диагноза.

Цель: описание клинического случая, особенностей его течения и прогноза, представить литературный обзор последних данных по представляемой теме.

Представлен клинический случай пациента К.Г., 52 лет, у которого с 30.03.2017 г. появились жалобы на периодические головные боли, онемение и слабость в правых конечностях, затруднение при ходьбе. В неврологическом статусе выявили асимметрию носогубной

складки справа, девиацию языка вправо, дизартрию. Сухожильные рефлексы D<S. Спастический гемипарез справа умеренной степени. В позе Ромберга не устойчив. Пальце-носовую пробу выполняет с промахиванием справа. Походка паретичная. Состояние было расценено как острое нарушение мозгового кровообращения в ВББ по типу инфаркта головного мозга.

Данные лабораторных и инструментальных исследований проведенные на стационарном уровне:

Общий анализ крови: незначительное ускорение СОЭ.

Общий анализ мочи без патологии.

Биохимический анализ крови: незначительное повышение мочевины, АСТ.

Коагулограмма: незначительное повышение фибриногена.

ЭКГ: ритм синусовый, правильный, ЧСС =70 уд/мин., ЭОС = 30 град, горизонтальное положение.

Эхо-ЭГ: гипертензия умеренной степени.

УЗДГ б/ц артерий: атеросклероз артерий б/ц ствола. Периферическое сопротивление в ОСА, ВСА, НСА справа и слева повышено. Кровоток в них бифазный. ЛСТ ПА слева и справа снижены.

КТ головного мозга: данных за кровоизлияния в мозг нет.

Пациент был консультирован терапевтом. Диагноз: ИБС, ПИМ (2006 г). Атеросклеротический кардиосклероз, АГ 1 степени, риск 4. ХСН ФК 1. Хронический холецистит в стадии неполной ремиссии.

Было рекомендовано МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника. Однако пациент не прошел его по личным причинам.

Пациенту было назначено следующее лечение:

Магния сульфат 25 % – 10,0 + натрия хлорид 0,9 % – 200,0 в/в капельно 1 раз в день;

Витамин В6 – 5 % – 1,0 в/м; витамин В12 – 0,05 % – 1,0 в/м;

Пентоксифиллин 2 % – 5,0 + натрия хлорид 0,9 % – 200,0 в/в капельно 1 раз в день;

Никотиновая кислота 1,0 в/м 1 раз в день.

Курс массажа, ЛФК.

На фоне терапии состояние пациента стало ухудшаться, выросла слабость в правых конечностях, присоединилась слабость в левых конечностях.

В течение последующего месяца отмечалось неуклонное прогрессирование слабости в конечностях, появились болезненные стягивания в ногах, гипергидроз при малейшей физической нагрузке. Постепенно к слабости в конечностях присоединился тремор рук и головы. Пройшел МРТ головного мозга в ангиорежиме, где выявлены признаки выраженной энцефалопатии, гипоплазии правой позвоночной артерии.

Спустя 5 месяцев у пациента в неврологическом статусе: глоточные и небные рефлексы повышены. Хоботковый рефлекс, симптом Мариневску-Радовичи с 2-х сторон, больше выражен справа. Язык по средней линии, с выраженной срединной бороздкой. Гипотрофия мышц плечевого пояса, преимущественно в дистальных отделах, с формированием когтистой лапы. Спонтанные фибриллярные подергивания в проксимальных отделах и в дистальных отделах верхних и нижних конечностях, в лопаточных областях с обеих сторон при стимуляции. Диффузная мышечная гипотония. Смешанный выраженный тетрапарез, больше справа, с преимущественным поражением дистальных отделов конечностей. Брюшные рефлексы abs. Гиперрефлексия во всех конечностях $D>S$, с расширением рефлексогенной зоны, ахилловы $D=S$ торпидные. В позе Ромберга не устойчив, из-за нижнего парапареза. Координаторные пробы с интенцией с двух сторон и мимопаданием справа за счет пареза. Симптом Бабинского, Россолимо, Гросмана + с обеих сторон. Нейрогенная дисфункция тазовых органов – недержание мочи.

Для уточнения диагноза БАС, пациенту были проведены инструментальные исследования:

МРТ головного мозга: МР-признаки выраженной энцефалопатии.

МРТ ангиографии головного мозга: МР-признаки гипоплазии правой позвоночной артерии.

МРТ шейного отдела позвоночника: МРТ-картина циркулярной протрузии межпозвоночных дисков C3-C4, C4-C5, C5-C6, C6-C7. Задние краевые остеофиты тел C3, C4, C5, C6, C7 позвонков, с компрессией дурального мешка. Фасеточный артроз, утолщение желтой связки на уровне C3-C7. Дегенеративные изменения в шейном отделе позвоночника.

МРТ поясничного отдела позвоночника: МРТ-картина циркулярной протрузии межпозвоночных дисков L2-L3, L3-L4, L4-L5, L5-S1. Фасеточный артроз на уровне L2-S1. Грыжи Шморля тел Th11, Th12, L2 позвонков. Дегенеративные изменения в поясничном отделе позвоночника.

ЭНМГ: СРВ моторная – признаки дистального выраженного аксонального поражения моторных волокон лучевого нерва с обеих сторон на протяжении, а также незначительного демиелинизирующего поражения справа на протяжении. Признаки дистального выраженного аксонально-демиелинизирующего поражения моторных волокон локтевого и срединного нервов с обеих сторон на протяжении, с акцентом по правому локтевому нерву.

СРВ сенсорная – признаки дистального незначительного аксонально-демиелинизирующего поражения сенсорных волокон

лучевого нерва слева на уровне запястья. Признаки дистального выраженного аксонального поражения сенсорных волокон локтевого нерва с обеих сторон на уровне локтевого сгиба и незначительно демиелинизирующего поражения на протяжении, с акцентом справа. Признаки дистального выраженного аксонального и незначительного демиелинизирующего поражения сенсорных волокон срединного нерва справа на уровне локтевого сгиба, умеренного демиелинизирующего поражения слева.

Нервы плечевого сплетения – признаки выраженного аксонального и умеренного демиелинизирующего поражения моторных волокон подкрыльцового, добавочного и надлопаточного нервов с обеих сторон и мышечно-кожного нерва справа, выраженного аксонального поражения мышечно-кожного нерва слева.

F-волна – при регистрации с *m.abductorpollicisbrevis* по срединному нерву справа блоков 97 %, повторных и гигантских волн нет, слева средняя латентность F-волны выражено повышена (признаки демиелинизирующего поражения проксимальных отделов), повторных волн 25 %, блоков 12 % (признаки раздражения мотонейронов), гигантских волн нет. При регистрации с *m.abductordigitiminimi* по локтевому нерву с обеих сторон средняя латентность F-волны выражено повышена (признаки демиелинизирующего поражения проксимальных отделов), справа повторных волн 75 % (признаки раздражения мотонейронов), блоков и гигантских волн нет, слева повторных волн 17 %, блоков 32 % (признаки раздражения мотонейронов), гигантских волн нет.

Интерференционная ЭМГ – при регистрации с *m.abductorpollicisbrevis* по срединному нерву с обеих сторон, с *m.abductordigitiminimi* по локтевому нерву с обеих сторон, а также с *m.Axillaris* по подкрыльцовому нерву с обеих сторон регистрируется ритм «частотокола» (II тип ЭМГ).

Пациенту был выставлен клинический диагноз: боковой амиотрофический склероз. Шейная форма. Смешанный выраженный тетрапарез, больше справа, с преимущественным поражением дистальных отделов конечностей.

На фоне проведенной симптоматической терапии состояние пациента без изменений.

На протяжении следующих месяцев состояние ухудшалось, в виде усиления слабости в конечностях, гипотрофии всех мышц, перестал передвигаться, постепенно появилось нарушение глотания, речи.

В неврологическом статусе: бульбарный синдром, атрофия мышц языка, выраженная общая гипотрофия, фасцикулярные подергивания мышц голени, предплечий, положительные симптомы Маринеску-Радовичи, Россолимо, Гросмана, Бабинского с обеих сторон, выраженный тетрапарез, гипорефлексия.

В виду прогрессирования заболевания, спустя 10 месяцев после начала заболевания, у пациента констатирована биологическая смерть.

Таким образом, представленный клинический случай характеризует особенность течения бокового амиотрофического склероза. Ранняя диагностика в данном случае была затруднена, в связи с острым началом заболевания с правостороннего гемипареза, отсутствием своевременного МРТ исследования.

Боковой амиотрофический склероз, или болезнь мотонейронов, также известная в зарубежной литературе как болезнь Лу Герига, является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием мотонейронов [4], [13]. Выставление этого диагноза, в действительности жестокий приговор для человека, так как это один из страшных диагнозов.

Еще некоторое время считавшимся редким заболеванием, сейчас встречается чаще, и наша страна не исключение. Частота риска заболеваемости на протяжении всей жизни для мужчин выше – 1:350, возможно это зависит от того, что мужчины больше подвергаются воздействию токсическими веществами, также риск выше для тех, кто служил в армии; для женщин – 1:500 [4], [6], [8], [11], [13]. Примерно 10 % пациентов имеют генетический компонент заболевания, остальные 90 % – неизвестной этиологии [3], [11].

Промежуток времени от начала выставления диагноза до летального исхода составляет от 8 до 66 месяцев [4], [6], [7], [9], [10], [11], [13]. В зависимости от клинической формы БАС, продолжительность жизни различна: при шейно-грудной – 10-12 лет, бульбарной – 5-6 года, церебральной – 3-4 года [1]. Кроме этого встречаются редкие формы заболевания – шейная, которая связана с первичным поражением мотонейронов шейных сегментов спинного мозга на уровне С3-С4; в различных источниках она более известна как клиническая форма с «респираторным началом»; а также церебральная, наиболее часто возникающая у женщин, для которой характерен когнитивный дефицит и наихудший прогноз [14], [15].

Диагностика БАС основывается на применении Эль-Эскориальских критериев (2015 г) и электромиографических критериях Айрли-Хаус.

На данный момент игольчатая ЭМГ является золотым стандартом в диагностике БАС, при котором исследования проводится на 3 уровнях (голова или шея, рука, нога). Наличие фасцикуляций, фибрилляций, положительных острых волн, нарастание длительности, амплитуды и количества фаз потенциалов двигательных единиц (признаки нейрональной денервации) являются характерными признаками поражения периферического мотонейрона.

Уточнение диагноза БАС требует неоднократного тщательного обследования, иногда повторного проведения ЭНМГ. Пациент находится под наблюдением у невролога или же в специализированном центре каждые 3–6 месяцев. Несмотря на то что, уже при первых его проявлениях погибает около 80 % мотонейронов, оставшиеся 20 % повреждены в меньшей степени [5].

Как известно, для БАС не характерны МРТ критерии, выявляемые гиперинтенсивные сигналы в кортикоспинальных трактах чаще встречаются у здоровых людей и используются для дифференциальной диагностики с заболеваниями, имеющих сходную с БАС неврологическую симптоматику [2]. Имеются последние разработки по применению УЗИ мышц, что позволит использовать его в качестве скрининг-метода при подозрении на БАС и способствует последующего направления пациента на ЭНМГ исследование.

Единственным на настоящее время препаратом продлевающим жизнь пациентам с БАС является рилузол, но к сожалению, лишь на несколько месяцев, от 3-5 [4], [13]. На сегодняшний день терапия данного заболевания затруднительна, в связи с отсутствием препарата в Казахстане.

В общем, проблема БАС остается неразрешенной, в связи с отсутствием возможностей для диагностики этого заболевания на ранних этапах. Нет эффективных методов лечения, которые могли бы не просто замедлить прогрессирование заболевания, но и повлиять на патогенез. Многие пациенты, которым выставлен данный диагноз, вынуждены смиренно принимать свою участь, без надежды на излечение. Все это говорит о необходимости продолжить работу по изучению БАС, найти методы ранней диагностики, а самое главное, разработать эффективное лечение.

Список литературы:

1. Протас Р.Н. Клиника и диагностика неврологических проявлений шейного остеохондроза // Мед. новости. 2002. № 11. С. 36-38.
2. Barson F.P., Kinsella G.J. A neuropsychological investigation of dementia in motor neuron disease // *Neurol Sci.* 2000. V. 180.P. 107-113.
3. Bettencourt C, Houlden H; Exome sequencing uncovers hidden pathways in familial and sporadic ALS // *Nat Neurosci* 2015;18:611–3.
4. Francis Meire Fávero¹, Mariana Callil Voos, Isac de Castro, et al; Epidemiological and clinical factors impact on the benefit of riluzole in the survival 'rates of patients with ALS, 2017; 515-521.
5. Kwan J.Y., Jeong S.Y., Van Gelderen P., et al. Iron accumulation in deep cortical layers accounts for MRI signal abnormalities in ALS: correlating 7 tesla MRI and pathology. *PLoS One.* 2014 Mar 31; 9 (3):e93324.

6. Lee C.T., Chiu Y.W., Wang K.C., Hwang C.S., Lin K.H., Lee I.T. et al. Riluzole and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis long-term and short-term survival: a population-based study of 1149 cases in Taiwan. // *J Epidemiol.* 2013; 23 (1):35-40.
7. Logrosino G., Traynor B.J., Hardiman O., Chiò A., Mitchell D., Swingler R.J. et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81 (4):385-90.
8. McCombe P.A., Henderson R.D. Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis // *Gend Med.* 2010; 7 (6):557-70.
9. Miller R.G., Jackson C.E., Kasarskis E.J. et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology* 2009; 73:1218–26.
10. Miller R.G., Jackson C.E., Kasarskis E.J. et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology* 2009; 73: 1227–33.
11. Paul Mehta, D. Kevin Horton, Edward J. Kasarskis et al; CDC Grand Rounds: National Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Registry Impact, Challenges, and Future Directions, 2017 / 66(50); 1379–1382.
12. Roche J.C., Rojas-Garcia R., Scott K.M., Scotton W., Ellis C.E., Burman R. et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis // *Brain.* 2012; 135(3):847-52.
13. Salameh J.S., Brown R.H. Jr, Berry J.D. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Review. 2015; 35(4):469-76.
14. Shoesmith C.L., Findlater K., Rowe A., Strong M.J. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(6):629–31. DOI:110.1136/jnnp.2006.103564. PMID: 17088331.
15. Swinnen B., Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis // *Nat Rev Neurol* 2014; 10 (11):661–70.

4.4. РЕВМАТОЛОГИЯ

ПРОФИЛЬ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ И СОДЕРЖАНИЕ D-ДИМЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Талако Татьяна Михайловна

*аспирант,
Белорусский государственный медицинский университет,
Республика Беларусь, г. Минск*

THE PROFILE OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AND THE LEVEL OF D-DIMERS IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Tatiana Talako

*postgraduate of the Chair of Internal Medicine No.2,
Belarusian State Medical University,
Belarus, Minsk*

Аннотация. Риск тромбообразования у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) зависит от количества выявляемых видов антифосфолипидных антител (АФЛА) в крови. Амбулаторное определение уровня D-димеров в отсутствие жалоб и каких-либо клинических проявлений острого тромбоза у пациентов с АФС проводится часто, однако его информативность спорна. В статье рассматривается влияние одновременного наличия 2-х и более видов АФЛА на клинические проявления АФС, проводится поиск взаимосвязи уровня D-димеров с некритериальными клиническими проявлениями и серологическими маркерами АФС вне ситуации острого тромбоза.

Abstract. Thrombotic risk in patients with antiphospholipid syndrome (APS) depends on the number of antiphospholipid antibodies (APLA). Detection of D-dimers in the absence of complaints and clinical manifestations of acute thrombosis in patients with APS is often performed but its informativeness is controversial. The article describes the influence of simultaneous presence of 2 or more kinds of APLA on the clinical

manifestations of APS, the relationship between the level of D-dimers and non-criterial clinical manifestations and serological markers of APS in the absence of acute thrombosis.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; профиль антител; клинические проявления; D-димеры.

Keywords: antiphospholipid syndrome; profile of antibodies; clinical manifestations; D-dimers.

Введение. Антифосфолипидный синдром (АФС) является аутоиммунным заболеванием с рецидивирующими тромбозами и/или акушерской патологией и постоянным выявлением антифосфолипидных антител (АФЛА) в крови пациентов [10, с. 236]. При АФС могут поражаться различные типы кровеносных сосудов (артериальное русло, венозное и микроциркуляторное), что лежит в основе широкого спектра клинических проявлений заболевания, от бессимптомного носительства АФЛА до угрожающих жизни тромбозов [11, с. 1498]. Согласно Сиднейским критериям диагностики АФС (2006) рекомендовано учитывать у пациентов позитивность по одному лабораторному критерию (наличие только волчаночного антикоагулянта (ВА), либо только антител к кардиолипину (анти-КЛ), либо только к $\beta 2$ -гликопротеину I (анти- $\beta 2$ -ГП I)) и более чем по одному лабораторному критерию в любой комбинации. По данным литературы, среди пациентов с АФС лица, позитивные по одному виду АФЛА, имеют значительно более низкий риск рецидивирования тромбозов или потерь беременности по сравнению с множественной позитивностью, в особенности при выявлении всех трех видов АФЛА одновременно [8, с. 241]. Это указывает на наличие разных категорий риска тромбообразования в зависимости от числа одновременно выявляемых АФЛА среди пациентов с АФС.

В повседневной практике врача часто при текущем обследовании пациентов с установленным диагнозом АФС вне клинической ситуации, указывающей на возможный тромбоз, и в отсутствие у пациента каких-либо жалоб назначается исследование уровня D-димеров. Повышение этого показателя в ситуации, когда имеются подозрения на наличие тромбоза у пациента, свидетельствует лишь о факте повышенного фибринообразования в сосудистом русле без указания на его локализацию [1, с. 43] и указывает на необходимость проведения поиска тромбоза, а не постановки диагноза «тромбоз».

Целью исследования явилось изучение клинических проявлений антифосфолипидного синдрома с учетом количества одновременно выявляемых антифосфолипидных антител и взаимосвязи уровня D-димеров с некритериальными клиническими проявлениями и антифосфолипидными антителами у пациентов вне ситуации острого тромбоза.

Материалы и методы. В исследование было включено 79 пациентов с достоверным АФС. Критерии включения в исследование: возраст не менее 18 лет, отсутствие беременности, соответствие пересмотренным диагностическим критериям АФС (Сидней, 2006). У пациентов проведено изучение некритериальных клинических проявлений АФС, случаев тромбозов и акушерской патологии в анамнезе, а также наличие АФЛА в крови.

Некритериальные клинические проявления АФС, выявляемые при объективном осмотре на начало исследования, были представлены поражениями кожи (сетчатое ливедо, трофические изменения и язвы, анетодермия, псевдоваскулит), гематологическими проявлениями (тромбоцитопения - снижение уровня тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ в периферической крови, в том числе отдельно выделялось снижение содержания тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$), суставные проявления (артралгии, артриты), неврологические проявления (эпиприпадки, мигрень, хорееформные гиперкинезы), нефрологические проявления (умеренная протеинурия – менее 2,0 г/сутки).

Уровень анти-КЛ и анти- $\beta 2$ -ГП I антител определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (Euroimmun AG, Германия), наличие ВА - согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипид-зависимым антителам, 2009). Отсутствие АФЛА в крови на начало исследования (при их наличии в анамнезе) либо наличие одного вида АФЛА условно относили к профилю АФЛА низкого тромбогенного риска, наличие двух и более видов АФЛА одновременно – высокого тромбогенного риска. Уровень D-димеров определяли методом иммуно-турбидиметрии (STA-Liatest D-Di, Diagnostica Stago S.A.S., Франция).

Статистическую обработку данных осуществляли в программе STATISTICA for Windows 10.0. Различия между группами по качественным признакам оценивали по критерию χ^2 и точному критерию Фишера. Анализ изменчивости признака под влиянием других факторов осуществляли методом однофакторного ANOVA. Для оценки вероятности возникновения события рассчитывали отношение шансов (ОШ) с указанием доверительного интервала (ДИ) – 95 %. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациентов с АФС составил 33,0 (29,0-38,0) лет, из них 13 (16,5 %) мужчин и 66 (83,5 %) женщин. Некритериальные клинические проявления АФС на начало исследования, тромбозы и акушерская патология в анамнезе у пациентов представлены в таблице 1. Отдельные пациенты имели сочетание различных клинических проявлений АФС.

Таблица 1.

**Распределение пациентов с АФС по клиническим проявлениям,
% (абс.)**

Признак	Достоверный АФС, n=79
1. Некритериальные клинические проявления на начало исследования в целом:	39,2 (31)
поражения кожи	74,2 (23)
тромбоцитопения,	38,7 (12)
из них содержание тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$	33,3 (4)
суставные проявления	3,2 (1)
неврологические проявления	9,7 (3)
нефрологические проявления	6,5 (2)
2. Тромбозы в анамнезе:	54,4 (43)
венозные тромбозы,	55,8 (24)
из них тромбозы вен нижних конечностей	91,7 (22)
артериальные тромбозы,	72,1 (31)
из них тромбоэмболия легочной артерии	41,9 (13)
3. Акушерская патология в анамнезе у женщин:	66,7 (44)
спонтанные абортс до 10-й недели гестации	72,7 (32)
внутриутробная гибель плода на 10-й или более недель	50,0 (22)
преждевременные роды до 34-й недели гестации	11,4 (5)
4. Только акушерская патология в анамнезе	41,8 (33)
5. Сочетание тромбозов и акушерской патологии в анамнезе	54,4 (43)

Согласно таблице 1, у пациентов с АФС из некритериальных клинических проявлений преобладали поражения кожи ($\chi^2=48,06$; $p=0,001$), среди тромбозов – тромбозы вен нижних конечностей ($\chi^2=141,12$; $p=0,001$), из акушерской патологии - спонтанные абортс до 10-й недели гестации ($\chi^2=42,32$; $p=0,001$).

Серологическая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2.

**Распределение пациентов с АФС по серологическим маркерам,
% (абс.)**

Признак	Достоверный АФС, n=79
1. Условно серонегативные пациенты	19,0 (15)
2. Моно-позитивные пациенты:	39,2 (31)
ВА	35,5 (11)
анти-КЛ	22,6 (7)
анти-β2-ГП I	41,9 (13)
3. Ди-позитивные пациенты:	11,4 (9)
анти-КЛ и ВА	22,2 (2)
анти-КЛ и анти-β2-ГП I	55,6 (5)
анти-β2-ГП I и ВА	22,2 (2)
4. Три-позитивные пациенты	30,4 (24)

Как видно из таблицы 2, среди пациентов с АФС преобладали моно-позитивные лица ($\chi^2=9,68$; $p=0,002$), среди них – лица с наличием анти- β2-ГП I антител ($\chi^2=5,12$; $p=0,024$).

В соответствии с профилем АФЛА пациенты были разделены на 2 подгруппы: с профилем высокого ($n=33$) и низкого ($n=46$) тромбогенного риска и был проведен анализ клинических проявлений АФС в зависимости от профиля АФЛА в подгруппах. Выявлено, что среди лиц с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска удельный вес пациентов с венозными тромбозами в анамнезе и некритериальными клиническими проявлениями на начало исследования был значимо выше (таблица 3).

Таблица 3.

**Распределение пациентов с АФС по клиническим проявлениям
с учетом профиля АФЛА, % (абс.)**

Признак	Высокий тромбогенный риск, n=33	Низкий тромбогенный риск, n=46	Статистическая значимость различий
1	2	3	4
некритериальные клинические проявления на начало исследования в целом	60,6 (20)	23,9 (11)	$\chi^2=10,85$; $p=0,001$
поражения кожи	45,5 (15)	17,4 (8)	$\chi^2=7,33$; $p=0,007$
тромбоцитопения	24,2 (8)	8,7 (4)	$F=0,05$; $p=0,109$
содержание тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$	9,1 (3)	2,2 (1)	$F=0,02$; $p=0,303$

Окончание таблицы 3.

1	2	3	4
суставные проявления	3,0 (1)	0,0 (0)	F=0,02; p=0,418
неврологические проявления	0,0 (0)	4,4 (2)	F=0,02; p=0,507
нефрологические проявления	6,1 (2)	0,0 (0)	F=0,04; p=0,171
венозные тромбозы	48,5 (16)	17,4 (8)	$\chi^2=8,78$; p=0,003
тромбозы вен нижних конечностей	45,5 (15)	15,2 (7)	$\chi^2=8,74$; p=0,003
артериальные тромбозы	36,4 (12)	41,3 (19)	$\chi^2=0,20$; p=0,657
патология беременности	48,5 (16)	60,9 (28)	$\chi^2=1,98$; p=0,159

Наличие профиля АФЛА высокого тромбогенного риска в 4,5 раза повышало вероятность наличия венозных тромбозов – ОШ= 4,47 (95 % ДИ 1,61-12,44), в частности, в 4,6 раза – вероятность тромбозов вен нижних конечностей – ОШ= 4,64 (95 % ДИ 1,61-13,36) и в 5 раза повышало вероятность наличия некритериальных клинических проявлений АФС – ОШ= 4,90 (95 % ДИ 1,85-12,95), в том числе в 4 раза – вероятность поражений кожи – ОШ= 3,96 (95 % ДИ 1,42-11,03).

При сравнении условно серонегативных, моно-положительных, ди- и три-положительных пациентов были выявлены значимые различия между ними по доле лиц с некритериальными клиническими проявлениями АФС на начало исследования ($\chi^2=15,54$; p=0,001) и с венозными тромбозами в анамнезе ($\chi^2=12,89$; p=0,005). В результате парного анализа значимые различия обнаружены между моно- и три-положительными пациентами по некритериальным клиническим проявлениям ($\chi^2=14,73$; p=0,001) и венозным тромбозам ($\chi^2=10,66$; p=0,001). Среди моно-положительных лиц 6/31 (19,4 %) пациентов имели некритериальные клинические проявления АФС на начало исследования, среди три-положительных – 17/24 (70,8 %) пациентов. В том числе, удельный вес пациентов с поражениями кожи был значимо выше среди три-положительных лиц (F=0,24; p=0,001): у 3 (9,7 %) моно-положительных и у 13 (54,2 %) три-положительных пациентов отмечены поражения кожи. Среди моно-положительных лиц у 5/31 (16,1 %) пациентов наблюдались венозные тромбозы, среди три-положительных – у 14/24 (58,3 %) пациентов ($\chi^2=10,66$; p=0,001). Тромбозы вен нижних конечностей также значимо чаще имели три-положительные пациенты: 3 (9,7 %) моно-положительных пациента по сравнению с 13 (54,2 %) три-положительными пациентами (F=0,24; p=0,001).

Вне ситуации острого тромбоза и в отсутствие жалоб со стороны пациента, указывающих на возможный тромбоз, средний уровень

D-димеров в крови пациентов с АФС составил 622,0 (440,0 – 860,0) нг/мл и находился в допустимых пределах. Повышенный уровень D-димеров (более 1000 нг/мл) был выявлен у 10 (12,6 %) пациентов. Не было выявлено значимых различий между пациентами с уровнем D-димеров в пределах и выше допустимых значений по некритериальным клиническим проявлениям и лабораторным маркерам АФС (таблица 4).

Таблица 4.

Распределение пациентов с уровнем D-димеров в пределах и выше допустимых значений по наличию некритериальных клинических проявлений и серологических маркеров АФС, % (абс.)

Признак	D-димеры в допустимых границах, n=69	D-димеры выше допустимых границ, n=10	Статистическая значимость различий
1. Некритериальные клинические проявления АФС на начало исследования в целом,	29,0 (20)	40,0 (4)	F=0,01; p=0,482
из них поражения кожи	100,0 (20)	75,0 (3)	F=0,01; p=1,000
2. Анти-КЛ класса IgG	39,1 (27)	30,0 (3)	F =0,01; p=0,734
3. Анти-КЛ класса IgM	29,0 (20)	50,0 (5)	$\chi^2=1,78$; p=0,182
4. Анти-β2-ГП I класса IgG	34,8 (24)	40,0 (4)	F =0,01; p=0,737
5. Анти-β2-ГП I класса IgM	37,7 (26)	70,0 (7)	F =0,03; p=0,084
6. ВА	49,3 (34)	50,0 (5)	$\chi^2=0,01$; p=0,966
7. Три-положительные пациенты	29,0 (20)	40,0 (4)	F =0,01; p=0,482
8. Одновременное наличие 2-х и более видов АФЛА	39,1 (27)	60,0 (6)	F =0,02; p=0,305

Нами было изучено наличие взаимосвязи уровня D-димеров с некритериальными клиническими проявлениями АФС и выявленными в крови пациентов АФЛА (таблица 5).

По результатам дисперсионного анализа не было выявлено статистически значимого влияния наличия некритериальных клинических проявлений и наличия АФЛА на уровень D-димеров у пациентов с АФС.

Таблица 5.

Зависимость уровня D-димеров от некритериальных клинических проявлений и антифосфолипидных антител у пациентов с АФС

Признак	Статистическая значимость
1. Некритериальные клинические проявления в целом,	F=0,29; p=0,596
в том числе поражение кожи	F=0,50; p=0,482
2. Анти-КЛ класса IgG	F=0,95; p=0,334
3. Анти-КЛ класса IgM	F=2,09; p=0,154
4. Анти-β2-ГП I класса IgG	F=0,23; p=0,636
5. Анти-β2-ГП I класса IgM	F=2,71; p=0,106
6. ВА	F=0,03; p=0,869
7. Одновременное наличие 2-х и более видов АФЛА	F=2,34; p=0,132

Полученные нами результаты о связи числа одновременно выявляемых АФЛА с тромбозами у пациентов с АФС согласуются с данными литературы. Во многих исследованиях показано влияние профиля АФЛА на риск возникновения тромбозов и развития акушерской патологии у пациентов с АФС [5, с. 1827]. Считается, что уровень АФЛА, а также моно-, ди- и три-позитивность по АФЛА имеют различное клиническое значение [7, с. 322]. Показано, что риск тромбоза значительно повышается с ростом числа выявляемых видов АФЛА у пациентов с АФС [4, с. 4]. Множественная позитивность по АФЛА у пациентов с АФС ассоциирована с высоким риском рецидивирования тромбозов, несмотря на традиционное лечение [9, с. 4717]. Показано, что пациенты с АФС категории II (наличие либо ВА, либо анти-КЛ, либо анти-β2-ГП I антител по отдельности – моно-позитивные) имеют гораздо меньший риск рецидива тромбоза или новой потери беременности, чем ди- или три-позитивные пациенты [8, с. 237].

Однако персистенция АФЛА в крови не всегда может объяснить весь спектр клинических проявлений АФС. Сопоставимый профиль АФЛА может быть связан с тромбозами, но не с патологией беременности при АФС, и в отдельных случаях у женщин с АФС с потерями беременности на ранних сроках не развиваются тромбозы в будущем. Вероятно, аутоантитела с одинаковой специфичностью могут быть связаны с различными клиническими проявлениями и участвовать в различных звеньях патогенеза АФС [6, с. 330].

При оценке общего риска развития тромбозов у пациентов с АФС следует учитывать как клинические проявления заболевания, так и профиль АФЛА. Наличие сопутствующей аутоиммунной патологии, особенно – системной красной волчанки и других факторов риска (наследственная тромбофилия, злокачественные новообразования, длительная иммобилизация, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, беременность, использование оральных контрацептивов) способствуют повышению риска тромбообразования [2, с. 56].

В литературе мы не встретили исследований о взаимосвязи некритериальных проявлений АФС с профилем АФЛА. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что профиль АФЛА также оказывает влияние на некритериальные проявления, в частности, на поражения кожи, которые, на первый взгляд, не связаны с тромбозами сосудов. Согласно данным литературы, поражения кожи являются одними из наиболее частых проявлений АФС и могут быть единственными клиническими проявлениями заболевания. Сетчатое ливедо может быть представлено в виде кожных изъязвлений (ливеоидная васкулопатия), которые изначально считались клиническими проявлениями васкулита, однако в настоящее время это состояние относят к васкуло-окклюзивному с тромбозом интрадермальных венул [3, с. 966].

D-димер является неспецифическим маркером активации свертывающей системы. Обширный клинический опыт показывает, что высокий уровень D-димера в крови отмечается не только при наличии тромбоза, но и при инфекции и воспалении, нормальной беременности, после травм и оперативных вмешательств, при распространенном атеросклерозе с облитерацией сосудов, при мерцательной, при злокачественных новообразованиях, не только как свидетель тромбообразования, но и опухолевой прогрессии, при тяжелых заболеваниях печени, после массивной кровопотери, при интенсивных физических нагрузках (в спортивной медицине) и др. [1, с 38.]. Таким образом, определение уровня D-димеров в отсутствие жалоб у пациента с АФС и клинических признаков возможного тромбоза при выполнении планового профилактического осмотра не является целесообразным, так как не взаимосвязано с некритериальными клиническими проявлениями заболеваниями и наличием АФЛА.

Выводы.

1. У пациентов с АФС одновременное наличие 2-х и более видов антифосфолипидных антител (профиль АФЛА высокого тромбогенного риска) значительно повышает вероятность выявления некритериальных клинических проявлений АФС: ОШ= 4,90 (95 % ДИ 1,85-12,95); $\chi^2=10,85$; $p=0,001$ и венозных тромбозов: ОШ= 4,47 (95 % ДИ 1,61-12,44);

$\chi^2=8,78$; $p=0,003$. У пациентов с профилем АФЛА высокого тромботического риска значимо выше вероятность наличия поражений кожи: ОШ= 3,96 (95 % ДИ 1,42-11,03); $\chi^2=7,33$; $p=0,007$ и тромбоза вен нижних конечностей: ОШ= 4,64 (95 % ДИ 1,61-13,36); $\chi^2=8,74$; $p=0,003$.

2. У пациентов с АФС вне ситуации острого тромбоза уровень D-димеров не взаимосвязан с некритериальными клиническими проявлениями заболевания и наличием антифосфолипидных антител в крови.

Список литературы:

1. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография / А.П. Момот [и др.]; под науч. ред. А.П. Момота. Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2011. – 138 с.
2. Chaturvedi S., McCrae K.R. The antiphospholipid syndrome: still an enigma // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2015. 2015. – P. 53–60.
3. Livedoid vasculopathy: an intriguing cutaneous disease / P.R. Criado [et al.] // An. Bras. Dermatol. – 2011. Vol. 86. – P. 961–977.
4. Forastiero R., Martinuzzo M. The emerging role of multiple antiphospholipid antibodies positivity in patients with antiphospholipid syndrome // Expert. Rev. Clin. Immunol. – 2015. Vol. 11. № 11. – P. 1255–1263.
5. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature / M. Galli [et al.] // Blood. – 2003. Vol. 101. № 5. – P. 1827-1832.
6. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies / P.L. Meroni [et al.] // Nat. Rev. Rheumatol. – 2011. Vol. 7. № 6. –P. 330–339.
7. What have we learned about antiphospholipid syndrome from patients and antiphospholipid carrier cohorts? / V. Pengo [et al.] // Semin. Thromb. Hemost. – 2012. Vol. 38. – P. 322–327.
8. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome / V. Pengo [et al.] // J. Thromb. Haem. – 2010. Vol. 8. № 2. – P. 237–242.
9. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study / V. Pengo [et al.] // Blood. – 2011. Vol. 118. – P. 4714–4718.
10. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms / S.S. Pierangeli [et al.] // Semin. Thromb. Hemost. – 2008. Vol. 34. – P. 236–250.
11. Antiphospholipid syndrome / G. Ruiz-Irastorza [et al.] // The Lancet. – 2010. Vol. 376. – P. 1498–1509.

ХИМИЯ

РАЗДЕЛ 5.

ХИМИЯ

5.1. ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ СИСТЕМ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ НЕФТЯНОГО ПОРФИРИНА

Исмаилова Айганым Бактияр кызы

*PhD доктор, преподаватель ФСТИМ,
Казахская головная архитектурно-строительная академия,
Республика Казахстан, г. Алматы*

Заманбекова Айгуль Тыныбаевна

*канд. хим. наук, преподаватель ФСТИМ,
Казахская головная архитектурно-строительная академия,
Республика Казахстан, г. Алматы*

POLYMER COMPOSITIONS BASED ON OIL PORPHYRINS

Aiganym Ismailova

*PhD doctor, lecturer
of Kazakh Leading Academy of Architecture and Civil Engineering,
Kazakhstan, Almaty*

Aigul Zamanbekova

*PhD doctor, lecturer
of Kazakh Leading Academy of Architecture and Civil Engineering,
Kazakhstan, Almaty*

Аннотация. Полисахаридные пленки, содержащие хитозан и метилцеллюлоза были получены путем испарения растворителя в и модифицированы нефтяным порфирином. Были изучены взаимодействия химических групп хитозана и метилцеллюлозы до и после щелочной обработки были записаны и проанализированы инфракрасные спектры образцов. Наблюдается исчезновение полос после обработки с NaOH, и возникновение новой полосы ослабления в плоскости NH₂ при 1586 см⁻¹ подтверждают превращение ацетата хитозана в форму свободного основания.

С целью оценки возможности химического взаимодействия функциональных групп хитозана, метилцеллюлозы и порфирина были записаны и проанализированы инфракрасные спектры образцов. Результаты показали, что только хитозан эффективно связывается с порфирином, тогда как метилцеллюлоза остается инертной.

Abstract. Polysaccharide films containing chitosan and methyl cellulose were obtained by evaporating the solvent in and modified with oil porphyrin. The interactions of chemical groups of chitosan and methylcellulose before and after alkaline treatment were studied and infrared spectra of the samples were recorded. The bands disappear after treatment with NaOH, and the appearance of a new attenuation band in the NH₂ plane at 1586 cm⁻¹ confirm the conversion of chitosan acetate to the free base form.

To assess the possibility of chemical interaction of the functional groups of chitosan, methylcellulose and porphyrin, infrared spectra of the samples were recorded and analyzed. The results showed that only chitosan effectively binds to porphyrin, while methyl cellulose remains inert.

Ключевые слова: нефтяные порфирины; хитозан; метилцеллюлоза; свободные порфириновые основания; ИК – спектры.

Keywords: oil porphyrins; chitosan; methylcellulose; free porphyrin bases; IR spectra.

Важной областью применения нефтяных порфиринов и их аналогов является медицина. Интенсивно развиваются исследования порфиринов в качестве сенситизаторов для фотодинамической терапии онкологических заболеваний, основанной на способности порфиринов к накоплению преимущественно в опухолевых клетках и к фотолуминесценции с генерацией цитотоксичного синглетного кислорода [1].

Однако, наряду с многими положительными качествами, порфирины обладают кратковременным лечебным действием, что вызывает необходимость его частого введения.

Существующий арсенал онкологических средств в Казахстане невелик и многие из них обладают рядом недостатков, а именно малой

продолжительностью противоопухолевого действия, а также токсическим воздействием на организм. Одним из путей устранения этих недостатков является применение принципиально новых полимерных композиционных систем в виде пленок, полученных на основе нефтяных порфиринов.

Среди пленкообразующих полисахаридов хитозан является одним из наиболее широко используемых в фармацевтической промышленности [2-5].

В работе [6] разработаны полимерные композиции на основе нефтяного порфирина и проведен комплекс физико-химических исследований ХТ:МЦ пленок, содержащих порфирин.

С целью оценки возможности взаимодействия химических групп хитозана и метилцеллюлозы до и после щелочной обработки были записаны и проанализированы инфракрасные спектры образцов (рисунок 1).

ИК-полосы на 1540 см^{-1} (амид II) и 1651 см^{-1} (амид I) характерны для N-ацетильных групп в хитозане. Соответствующие полосы хитозана были обнаружены при 1376 и 1460 см^{-1} [7]. Полосы 1034 , 1076 и 1152 см^{-1} возникли из хитозана, а 1063 , 1110 и 1196 см^{-1} – из метилцеллюлозы. ОН-полосы растяжения хитозана и метилцеллюлозы были обнаружены при 3362 и 3450 см^{-1} соответственно. Спектр при 3300 см^{-1} был отнесен к валентным колебаниям хитозана NH. Полосы из метилцеллюлозной пленки при 1372 и 1454 см^{-1} были отнесены к изгибающим колебаниям CH_3 .

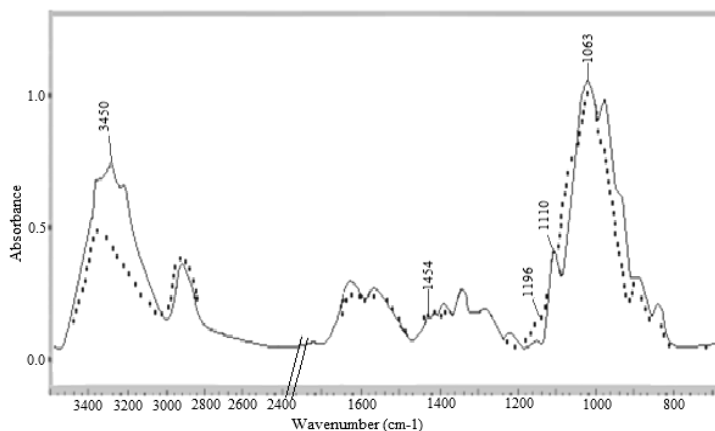


Рисунок 1. ИК-спектры хитозан/метилцеллюлозной пленки: исходные пленки (сплошные) и пленки после щелочной обработки (пунктирные)

Наряду с этим, исчезновение полос после обработки с NaOH, и возникновение новой полосы ослабления в плоскости NH₂ при 1586 см⁻¹ подтверждают превращение ацетата хитозана в форму свободного основания.

С целью оценки возможности химического взаимодействия функциональных групп хитозана, метилцеллюлозы и порфирина были записаны и проанализированы инфракрасные спектры образцов (рисунок 2).

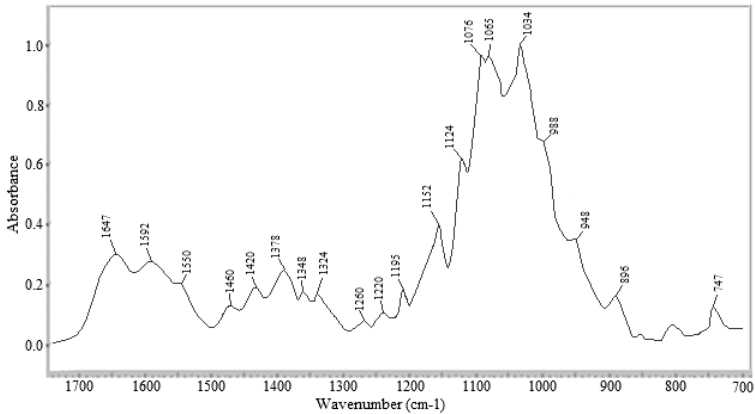


Рисунок 2. ИК-спектры порфириносодержащей биополимерной пленки

Результаты показывают, что только хитозан эффективно связывается с порфирином, тогда как метилцеллюлоза остается инертной.

Полученные данные свидетельствуют о возможности использования полисахаридов хитозана и метилцеллюлозы для создания пленочных лекарственных форм нефтяного порфирина. Установленные закономерности позволяют прогнозировать выход препарата и создавать полимерные материалы с необходимой скоростью поступления порфирина в организм.

Список литературы:

1. Кульвелис Ю.В. Структура и свойства комплексов порфиринов и их аналогов с биосовместимыми полимерами и магнитными частицами: автореф. канд. физ.-мат. наук: 03.00.02. – Санкт-Петербург, 2009. – 26 с.
2. Платэ Н.А., Васильев А.В. Физиологически активные полимеры. – М.: Химия, 1986. – 296 с.

3. Berger J., Reist M., Mayer J.M., Felt O., Gurny R. Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications. Review article // *Eur.J.Pharm. Biopharm.* – 2004. – Vol. 57. – P. 35-52.
4. Reverchon, E., Porta G.D., Rosa I. De, Subra P., Letourneur D.J. Supercritical antisolvent micronization of some biopolymers // *Supercrit. Fluids.* – 2000. – №18. – P. 239-245.
5. Park P.J., Je J.Y., Byun H.G., Moon S.H., Kim S.K. Investigation of the Antifungal Activity and Mechanism of Action of LMWS-Chitosan // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2004. – №14. – P. 317-323.
6. Исмаилова А.Б., Батырбеков Е.О., Лоча Д. Синтез новых полимерных композиций на основе нефтяных порфиринов // *Химический журнал Казахстана.* – 2017. - №3. – С. 396-401.
7. Denice S., Vicentini Jr.A., Arthur Smania C., Mauro aranjeira C.M., Chitosan/poly(vinyl alcohol) films containing ZnO nanoparticles and plasticizers // *Mater. Sci.Eng.* – 2010. – Vol. 30. – P. 503-508.

5.2. КИНЕТИКА И КАТАЛИЗ

ЗАВИСИМОСТЬ КАТАЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАНЕСЕННЫХ ПОЛИМЕР МОДИФИЦИРОВАННЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ ПАЛЛАДИЯ В НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОМ ГИДРИРОВАНИИ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СПИРТОВ

Жармагамбетова Алима Кайнекеевна

*д-р хим. наук, профессор,
Институт топлива, катализа и электрохимии им. Д.В. Сокольского,
Республика Казахстан, г. Алматы*

Заманбекова Айгуль Тыныбаевна

*канд. хим. наук, преподаватель ФСТИМ,
Казахской головной архитектурно-строительной академии,
Республика Казахстан, г. Алматы*

Исмаилова Айганым Бактиярқызы

*PhD доктор, преподаватель ФСТИМ,
Казахской головной архитектурно-строительной академии,
Республика Казахстан, г. Алматы*

DEPENDENCE OF THE CATALYTIC PROPERTIES OF APPLICATED POLYMERS OF MODIFIED CATALYSTS BASED ON PALLADIUM IN LOW-TEMPERATURE HYDROGENATION OF UNSPHERE ALCOHOLS

Alima Zharmagambetova

*doctor of Chemical Sciences, Professor,
Institute of Fuel, Catalysis and Electrochemistry named after D.V. Sokolsky,
Kazakhstan, Almaty*

Aigul Zamanbekova

*PhD doctor, lecturer of Kazakh Leading Academy
of Architecture and Civil Engineering,
Kazakhstan, Almaty*

Aiganym Ismailova

*PhD doctor, lecturer of Kazakh Leading Academy
of Architecture and Civil Engineering,
Kazakhstan, Almaty*

Аннотация. В ходе приготовления Pd-полимер/ZnO каталитической системы изучалось влияние природы растворителей (этанол, вода) на активность этих катализаторов в реакции гидрирования модельного соединения – 2-пропен-1-ола. В качестве полимера-модификатора применялись: полигексаметиленгуанидиний хлорид (ПГМГ), сополимер декстрана с полиакриловой кислотой (СопД-ПАК), поливинил пирролидон (ПВПД), поли-4-винилпиридин (П4ВП) и полиэтиленгликоль – ПЭГ. Оптимальным катализатором, приготовленным из водных растворов оказался СопД-ПАК, хорошо растворимый в воде, тогда как наиболее активной системой, приготовленной из этанольных растворов оказался П4ВП.

Abstract. During the preparation of the Pd-polymer/ZnO catalyst system, the effect of the nature of the solvents (ethanol, water) on the activity of these catalysts in the hydrogenation of the model compound, 2-propen-1-ol, was studied. As a polymer-modifier, polyhexamethyleneguanidinium chloride (PGMG), a dextran-polyacrylic acid copolymer (SOPD-PAA), polyvinyl pyrrolidone (PVPD), poly-4-vinylpyridine (P4VP) and polyethylene glycol-PEG were used. The optimum catalyst prepared from aqueous solutions was SOPD-PAA, which is highly soluble in water, whereas the most active system prepared from ethanol solutions was P4VP.

Ключевые слова: Pd-полимер/ZnO каталитическая система; полимер-модификатор; поливинил пирролидон.

Keywords: Pd-polymer/ZnO catalyst system; polymer-modifier; polyvinyl pyrrolidone.

Использование наноразмерных частиц металлов в катализе является одним из основных областей их применения и обусловлено тем, что уменьшение размеров частиц способствует увеличению числа каталитических центров, участвующих в процессе, а, следовательно, и повышению активности катализатора при низком содержании металлов [1]. Одним из главных препятствий к их применению является низкая стабильность из-за агломерации. В качестве стабилизаторов наночастиц и одновременно носителей широко применяются полимеры [2]. Перспективным направлением исследований в этой области является разработка катализаторов, получаемых путем иммобилизации полимерметаллических комплексов на твердые неорганические

носители, где происходит формирование на поверхности носителей металлокомплексов с полимерными лигандами, позволяющими сохранить относительную подвижность активных центров в реакционной среде [3, 4].

Известно, что поведение растворимых макромолекул, их конформация зависят от выбора растворителя. В связи с этим, в данной работе было изучено влияние природы растворителя в процессе приготовления нанесенных полимер-протектированных палладиевых катализаторов с использованием различных полимер-модификаторов. Для приготовления катализаторов по разработанной нами методике последовательным осаждением полимера, а затем ионов металла (Pd) на поверхности носителей при постоянном перемешивании из водных и спиртовых растворов в качестве модификаторов были использованы полимеры с различными функциональными группами (полигексаметиленгуанидин - ПГМГ, поливинилпирролидон – ПВПД, поливинилпиридин – П4ВП, сополимер декстрана с полиакриловой кислотой – СопД-ПАК, полиэтиленгликоль – ПЭГ), характеризующиеся различной растворимостью, а следовательно и набухаемостью при формировании полимер-металлических комплексов в воде и этаноле. Носитель – оксид цинка. Приготовленные 1 %Pd-полимер/ZnO катализаторы были протестированы в гидрировании 2-пропен-1-ола в мягких условиях.

Максимальная скорость реакции достигается на катализаторе, модифицированном П4ВП. Система с СопД-ПАК оказалась самой неактивной. По-видимому, в данном случае низкая скорость обусловлена двойной обработкой этанолом нерастворимого в спирте СопД-ПАК (при приготовлении катализатора, а также в процессе гидрирования). Это приводит к сжатию макромолекулы и недоступности ионов палладия, расположенных внутри полимерной матрицы, для активации субстрата и водорода. По данным электронной микроскопии вид 1 %Pd-СопД-ПАК/ZnO катализатора, приготовленного из спирта (рисунок 1, б) значительно отличается от приготовленного из водных растворов (рисунок 1, а). СопД-ПАК в воде растворим, что способствует формированию более однородных наночастиц палладия с размерами 1-2 нм, «встроенных» в полимерную матрицу, объемно обволакивающую кристаллиты оксида цинка. Такая форма наночастиц в объеме полимера объясняется, по-видимому, конформацией сополимера декстрана с ПАК, которая представляет собой сферические щетки с полисахаридным ядром и короной из акриловой кислоты. В спирте СопД-ПАК сжимается и при формировании нанесенных на ZnO катализаторов образует более крупные частицы с размерами 6-8 нм.

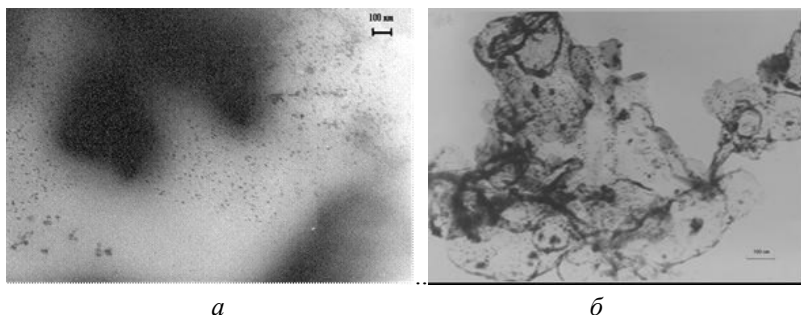
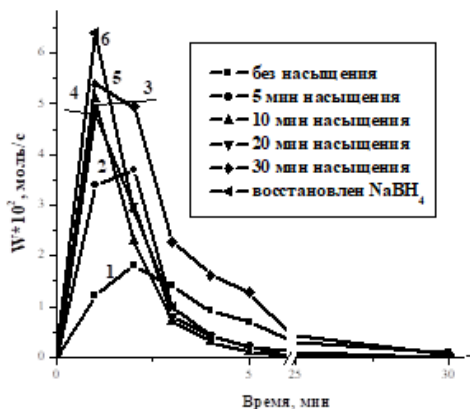


Рисунок 1. Микрофотографии (ПЭМ) 1 %Pd-ConД-ПАК/ZnO катализаторов, приготовленных из воды (а) и из спирта (б)

Катализаторы, модифицированные ПГМГ и ПВПД, занимают промежуточное положение. Однако для обеих систем синтез из спиртовых растворов является оптимальным, что, возможно связано с частичным восстановлением палладия подвижным водородом ОН групп этанола в присутствии основания (ПГМГ, ПВПД) в процессе приготовления. Об этом свидетельствует темно-серый цвет полученных катализаторов.

Косвенным доказательством наличия палладия в нульвалентном состоянии в вышеуказанных системах является проведение процесса гидрогенизации без предварительного восстановления катализаторов в условиях опыта в реакторе (рисунок 2).



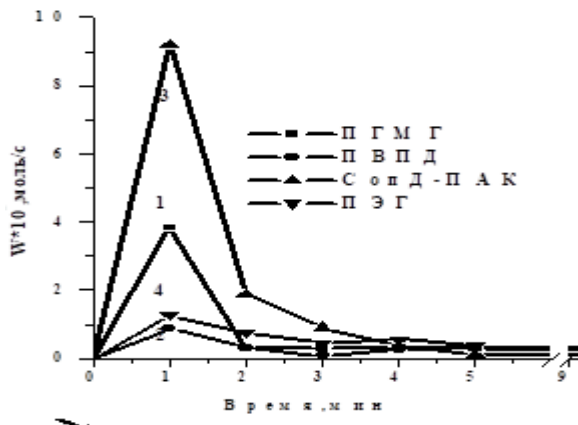
Примечание: 1 – без насыщения; 2-5 мин; 3-10 мин; 4-20 мин; 5-30 мин; 6 – восстановлен NaBH_4 .

Условия проведения: катализатор-0,05г; растворитель этанол-20мл; T -40 $^{\circ}\text{C}$; P -1атм

Рисунок 2. Зависимость изменения кинетических кривых гидрирования 2-пропен-1-ола от времени насыщения в присутствии 1 %Pd-П4ВП/ZnO катализатора, приготовленного из этанольных растворов

Скорость реакции на катализаторах, предварительно восстановленных в реакторе в течение 10-30 минут, практически одинаковая и составляет $5,0\text{-}5,4 \cdot 10^2$ моль/с, т. е. длительность данного процесса можно сократить с 30 до 10 минут. Катализатор, восстановленный борогидридом натрия, практически не требует дополнительного восстановления. Скорость гидрирования 2-пропен-1-ола на нем достигает максимума и составляет $6,3 \cdot 10^2$ моль/с. Возможно, наряду с восстановительной функцией NaBH_4 способствует дополнительному разрушению поверхностного слоя катализатора за счет достаточно бурного выделения водорода при гидролизе. На катализаторах, приготовленных из водных растворов, по уменьшению скорости реакции, макролиганды располагаются в ряд: СопД-ПАК > ПГМГ > ПЭГ > ПВПД (рисунок 3), т. е. получена прямо противоположная зависимость (в сравнении с синтезированными из спирта) активности катализаторов от природы полимера-модификатора.

Активность 1 %Pd-СопД-ПАК/ZnO максимальна, несмотря на то, что процесс гидрирования проводился в этаноле, в котором СопД-ПАК не растворяется, следовательно, не набухает его комплекс с палладием.



Примечание: 1-ПГМГ, 2-ПВПД, 3- СопД-ПАК, 4-ПЭГ.

Условия опыта: катализатор-0,05г; растворитель этанол-25мл; T-40°C; P-1атм.

Рисунок 3. Кинетические кривые гидрирования 2-пропен-1-ола на 1 %Pd-полимер/ZnO катализаторах, приготовленных из водных растворов

Таким образом, среда формирования оказывает большее влияние на свойства образующегося полимерсодержащего катализатора, чем среда проведения процесса жидкофазного гидрирования.

Список литературы:

1. Помогайло А.Д., Розенберг А.С., Уфлянд И.Е. Наночастицы металлов в полимерах. – М.: Химия, 2000. - 672 с.
2. Помогайло А.Д. Катализ гетерогенизированными металлополимерными комплексами: достижения и перспективы // Кинетика и катализ.– 2004. – Т.45, №1. – С.67-114.
3. Chandrasekhar S., Narsihmulu C., Chandrashekar G., Shyamsunder T. Pd/CaCO₃ In Liquid Poly(Ethylene Glycol) (Peg): An Easy and Efficient Recycle System for Partial Reduction of Alkynes to Cis-Olefins under a Hydrogen Atmosphere // Tetrahedron Letters, 2004. -Vol.45. -P.2421–2423.
4. Unnikrishnan R.P., Endalkachew S.D., Phenanthroline-Stabilized Palladium Nanoparticles in Polyethylene Glycol—an Active and Recyclable Catalyst System for the Selective Hydrogenation of Olefins Using Molecular Hydrogen // J. Mol. Catal. A: Chem., 2004, -Vol. 222 -P.153–158.

**НАУЧНЫЙ ФОРУМ:
МЕДИЦИНА, БИОЛОГИЯ И ХИМИЯ**

*Сборник статей по материалам XII международной
научно-практической конференции*

№ 4(12)
Апрель 2018 г.

В авторской редакции

Подписано в печать 26.04.18. Формат бумаги 60x84/16.
Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 4,5. Тираж 550 экз.

Издательство «МЦНО»
125009, Москва, Георгиевский пер. 1, стр.1, оф. 5
E-mail: med@nauchforum.ru

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного
оригинал-макета в типографии «Allprint»
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3



**НАУЧНЫЙ
ФОРУМ**
nauchforum.ru