

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор:

Шереметьева Ирина Игоревна
доктор медицинских наук, профессор

Заместитель главного редактора:

Жариков Александр Юрьевич
доктор биологических наук, доцент

Выпускающий редактор:

Широкоступ Сергей Васильевич
кандидат медицинских наук, доцент

Научные редакторы:

Киселев Валерий Иванович
Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Брюханов Валерий Михайлович
доктор медицинских наук, профессор

Лукьяненко Наталья Валентиновна
доктор медицинских наук, доцент

Шойхет Яков Нахманович
Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Киселев Валерий Иванович
Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Алиев Роман Тофикович
доктор медицинских наук, профессор

Алямовский Василий Викторович
доктор медицинских наук, профессор

Бобров Игорь Петрович
доктор медицинских наук, профессор

Брико Николай Иванович
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Воевода Михаил Иванович
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Войцицкий Владимир Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор

Гилева Ольга Сергеевна
доктор медицинских наук, профессор

Гурьева Валентина Андреевна
доктор медицинских наук, профессор

Дыгай Александр Михайлович
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Елыкомов Валерий Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор

Злобин Владимир Игоревич
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Карбышева Нина Валентиновна
доктор медицинских наук, профессор

Клестер Елена Борисовна
доктор медицинских наук, профессор

Кохно Владимир Николаевич
доктор медицинских наук, профессор

Кульчавеня Екатерина Валерьевна
доктор медицинских наук, профессор

Лазарев Александр Федорович
доктор медицинских наук, профессор

Ларионов Петр Михайлович
доктор медицинских наук, профессор

Лепилов Александр Васильевич
доктор медицинских наук, профессор

Лобзин Юрий Владимирович
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Цеймах Евгений Александрович
доктор медицинских наук, профессор

Ремнёва Ольга Васильевна
доктор медицинских наук, доцент

Игитова Марина Борисовна
доктор медицинских наук, доцент

Николаева Мария Геннадьевна
доктор медицинских наук, доцент

Молчанов Александр Васильевич
доктор медицинских наук, доцент

Антропова Оксана Николаевна
доктор медицинских наук, доцент

Пырикова Наталья Викторовна
доктор медицинских наук, доцент

Хорев Николай Германович
доктор медицинских наук, профессор

Ответственный за перевод:

Хавило Марина Вадимовна

Редакционная коллегия:

Мадонов Павел Геннадьевич
доктор медицинских наук, профессор

Мамаев Андрей Николаевич
доктор медицинских наук, профессор

Момот Андрей Павлович
доктор медицинских наук, профессор

Надеев Александр Петрович
доктор медицинских наук, профессор

Неймарк Александр Израилевич
доктор медицинских наук, профессор

Неймарк Михаил Израилевич
доктор медицинских наук, профессор

Никонова Марина Анатольевна
доктор медицинских наук, доцент

Онищенко Геннадий Григорьевич
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Орешака Олег Васильевич
доктор медицинских наук, профессор

Осипова Ирина Владимировна
доктор медицинских наук, профессор

Павлова Наталья Григорьевна
доктор медицинских наук, профессор

Полушин Юрий Сергеевич
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Рахманин Юрий Анатольевич
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Соколова Татьяна Михайловна
доктор медицинских наук, профессор

Токмакова Светлана Ивановна
доктор медицинских наук, профессор

Фадеева Наталья Ильинична
доктор медицинских наук, профессор

Цеймах Евгений Александрович
доктор медицинских наук, профессор

Цуканов Антон Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор

Чумакова Галина Александровна
доктор медицинских наук, профессор

Шаповалов Константин Геннадьевич
доктор медицинских наук, профессор

Штофин Сергей Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов публикаций. Воспроизведение опубликованных материалов в каком-либо виде без письменного разрешения редакции не допускается. При перепечатке ссылка на издание обязательна. Материалы, помеченные знаком «R», публикуются на правах рекламы. За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

Адрес редакции:

656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40

Телефон: +7(3852) 566869

Email: bmn@agmu.ru www.bmn.asmu.ru

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС 77 – 69379 от 06 апреля 2017 г., выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Русскоязычная версия ISSN 2541-8475

Англоязычная версия ISSN 2542-1336

Учредитель и издатель

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России)

656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40

www.asmu.ru

Отпечатано в ООО «АЗБУКА».

656049, РФ, Алтайский край, Барнаул, ул. Мерзликина, 10.

Формат 60x90/8. Усл. печ. л. 7,7.

Заказ 536. Тираж 500 экземпляров.

Цена свободная.

Дата выхода в свет – 3.12.2020 г.

Editor-in-chief

Sheremetyeva Irina Igorevna
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Deputy editor-in-chief
 Zharikov Aleksandr Yuryevich
Doctor of Biological Sciences, Associate Professor

Executive editor

Shirokostup Sergei Vasilyevich
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

Scientific editors

Kiselev Valery Ivanovich
Corresponding member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
 Bryukhanov Valery Mikhailovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Lukyanenko Natalya Valentinovna
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Shoikhet Yakov Nahmanovich
Corresponding member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Kiselev Valery Ivanovich
Corresponding member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
 Aliev Roman Tofikovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Alyamovsky Vasily Viktorovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Bobrov Igor Petrovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Briko Nikolai Ivanovich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
 Voevoda Mikhail Ivanovich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
 Voitsitsky Vladimir Evgenyevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Gileva Olga Sergeyevna
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Guryeva Valentina Andreevna
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Dygai Aleksandr Mikhailovich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
 Elykomov Valery Anatolyevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Zlobin Vladimir Igorevich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
 Karbysheva Nina Valentinovna
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Klester Elena Borisovna
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Kokhno Vladimir Nikolaevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Kulchavenya Ekaterina Valeryevna
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Lazarev Aleksandr Fedorovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Larionov Petr Mikhailovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Lepilov Aleksandr Vasilyevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Lobzin Yury Vladimirovich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Tseimakh Evgeny Aleksandrovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Remneva Olga Vasilyevna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
 Igitova Marina Borisovna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
 Nikolaeva Maria Gennadyevna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
 Molchanov Aleksandr Vasilyevich
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
 Antropova Oksana Nikolaevna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
 Pyrikova Natalya Viktorovna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
 Khorev Nikolai Germanovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Responsible for translation

Khavilo Marina Vadimovna

Editorial board

Madonov Pavel Gennadyevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Mamaev Andrey Nikolaevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Momot Andrey Pavlovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Nadeev Aleksandr Petrovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Neimark Aleksandr Izrailevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Neimark Mikhail Izrailevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Nikonorova Marina Anatolyevna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
 Onishchenko Gennady Grigoryevich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
 Oreshaka Oleg Vasilyevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Osipova Irina Vladimirovna
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Pavlova Natalya Grigoryevna
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Polushin Yury Sergeyevich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
 Rakhmanin Yury Anatolyevich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
 Sokolova Tatyana Mikhailovna
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Tokmakova Svetlana Ivanovna
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Fadeeva Natalya Ilyinichna
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Tseimakh Evgeny Aleksandrovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Tsukanov Anton Yuryevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Chumakova Galina Aleksandrovna
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Shapovalov Konstantin Gennadyevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
 Shtofin Sergey Grigoryevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Editorial office address: 656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Prospekt, 40

Tel.: +7(3852) 566869. E-mail: bmn@agmu.ru. www.bmn.asmu.ru

Registration certificate SMI PI № FS 77 – 69379 from 6th of April 2017, issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media

Russian version ISSN 2541-8475. English version ISSN 2542-1336

Russian version ISSN 2541-8475. English version ISSN 2542-1336

Founder and publisher

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBEI HE ASMU of the Ministry of Health of the Russian Federation), 656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Prospekt, 40. www.asmu.ru

The opinion of the editorial board can disagree with the opinion of the authors. The reproduction of the published materials in any form without written permission of the editorial board is forbidden. In case of republication, the reference to the journal is obligatory. The materials, marked by sign "R" are published for publicity purposes. The content of advertising materials is beyond the responsibility of the editorial board.

Print. JSC "AZBUKA". RF, Altai Krai, Barnaul, Merzlikina Street, 10.

Format: 60x90 1/8. Conventional printed sheets – 7.7. Circulation – 500 copies. Open price. Publication date: 3.12.2020.

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая медицина

Инновационные подходы в лечении больных распространенным гнойным перитонитом <i>Чипура А.О.</i>	4
Сочетание уретерогидронефроза с мультикистозом: пути решения проблемы на клиническом опыте <i>Тен Ю.В., Елькова Д.А., Жаркимбаева А.Д.</i>	10
Экофизиологическая роль фотопериода в активности женской репродуктивной системы в ходе онтогенеза <i>Мальцева А.Е., Федорова О.И.</i>	16
Эффективность прегравидарной подготовки женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности <i>Сафарова Г.А., Игитова М.Б., Гуревич Н.Л., Черкасова Т.М., Поленок Е.Г.</i>	21
Историческая эволюция парадигмы эклампсии/преэклампсии <i>Щеклеина К.В., Терехина В.Ю., Кобчикова А.В.</i>	24
Оценка влияния клинических факторов на преждевременный разрыв плодных оболочек в 24-33 недели гестации <i>Григорьева Е.Ю., Ренге Л.В., Зорина В.Н., Власенко А.Ю., Лихачева В.В.</i>	31
Возможности оптической когерентной томографии в диагностике глаукомы <i>Макогон С.И., Онищенко А.Л.</i>	37
Обзоры	
Аквапорины и их роль в регуляции водного гомеостаза плода <i>Обухова Л.Е., Барсукова Н.И., Кореновский Ю.В., Начева Л.В.</i>	43
История развития краниопластики <i>Яриков А.В., Фраерман А.П., Леонов В.А., Гунькин И.В., Тихомиров С.Е., Макеев Д.А., Явкин М.Н., Цыганков А.М., Смирнов П.В., Смирнов И.И., Яксаргин А.В., Паркаев М.В.</i>	54
Требования к публикациям в научном журнале «Бюллетень медицинской науки»	66

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

Чипура А.О.

Совершенствование методов лечения осложненных форм перитонита является одним из ключевых вопросов современной хирургии. Несмотря на разнообразие технологий оперативного вмешательства, а также совершенствование алгоритмов и гайдлайнов, летальность при вторичном распространенном перитоните остается на высоком уровне, в связи с чем остается актуальным поиск и разработка методов ведения пациентов, сочетающих как технику операции, так и методы периоперационного ведения. Лечение перитонита, подразумевающее применение вакуумной терапии на современном этапе, является флагманом в области абдоминальной хирургии, в связи с чем вопрос о совершенствовании данной технологии ставится в приоритет как отечественными, так и зарубежными специалистами. Одним из инновационных способов модернизации вакуумной технологии ведения открытого живота, или лапаростомы, является применение барботажной периоперационной санации брюшной полости в периоперационном периоде. В современной литературе упоминания о ведении пациентов с распространенным гнойным перитонитом, подразумевающие применение барботажа, единичны и фрагментарны, что, в свою очередь, обуславливает необходимость проведения дополнительных исследований в этой области.

Ключевые слова: перитонит, открытый живот, лапаростомия, вакуум-ассистированная повязка, вакуум-инстилляционная лапаростомия, барботаж.

Improving treatments for complicated forms of peritonitis is one of the key issues of modern surgery. Despite the variety of surgical intervention technologies, as well as the improvement of algorithms and guidelines, lethality in secondary prevalent peritonitis remains at a high level, due to which the search and development of methods of management of patients remains relevant, combining both the technique of surgery and the methods of perioperative management. Peritonitis treatment, implying the use of vacuum therapy at the present stage, is the flagship in the field of abdominal surgery, and therefore the issue of improving this technology is prioritized by both domestic and foreign specialists. One of the innovative ways to modernize the vacuum technology of conducting an open abdomen or laparostomy is the use of the sparging perioperative abdominal sanitation in the perioperative period. In modern literature, references to the management of patients with general purulent peritonitis, implying the use of sparging, are single and fragmentary, which in turn causes the need for more research in this area.

Keywords: peritonitis, open abdomen, laparotomy, vacuum-assisted dressing, vacuum-instillation laparostomy, sparging.

Проблема летальности при осложненных формах распространенного гнойного перитонита (РГП) занимает одну из наиболее актуальных позиций в современной клинической медицине, составляя от 75 до 80%. В случаях осложнения течения перитонита явлениями сепсиса и септического шока показатели смертности увеличиваются до 95% [1]. Анализ литературных источников доказывает, что частой причиной сепсиса является формирование недренируемых пространств, межпетельных скоплений жидкости, неполноценной интраоперационной санации брюшной полости [2].

На протяжении более чем 150 лет, рядом отечественных и зарубежных специалистов приводится множество технологий проведения оперативного вмешательства, а также стратегий ведения брюшной полости в периоперационном периоде, но большинство авторов сходятся во мнении, что самой многообещаю-

щей и стратегически верной остается тактика открытого живота, или open abdomen [3, 4, 5]. В последнее десятилетие разработано множество рекомендаций и гайдлайнов по ведению открытого живота с учетом течения перитонита, а также индивидуальных особенностей пациентов [3, 4]. Флагманом лечения распространенного гнойного перитонита, по данным российских и зарубежных специалистов, является вакуумная терапия, включающая проведение санаций с использованием инстилляционного способа обработки брюшной полости с последующим вакуумированием. Тем не менее, РГП по-прежнему является одним из самых опасных вариантов осложнений ургентной хирургической патологии и требует разработки инновационных способов лечения, а также модернизации уже существующих. Одним из таких методов является применение вакуум-ассистированной ла-

паростомии в сочетании с инстилляцией барботируемого раствора.

Цель работы состояла в оценке количественных и качественных параметров санации на трехмерной полимерной модели брюшной полости, изготовленной на основании КТ-снимков реального обезличенного пациента, в условиях, идентичных распространенному гнойному перитониту.

Материалы и методы

На базе кафедры и клиники хирургических болезней имени профессора А.М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО проведено экспериментальное исследование, прогнозирующее более высокую эффективность интра- и периперационной санации брюшной полости с использованием комбинированной вакуумной терапии в сочетании с инстилляцией барботажного раствора через оригинальное инстилляционно-дренажное устройство (ИДУ) (рисунки 1).



Рисунок 1 – Оригинальное инстилляционно-дренажное устройство.

Вторым этапом эксперимента проведена санация брюшной полости с использованием вакуум-ассистированной терапии с инстилляцией физиологического раствора через ИДУ в ламинарном режиме подачи. Проведено сравнение качественных и количественных результатов эксперимента относительно двух применяемых способов обработки модели брюшной полости. Проведение экспериментального исследования включало следующие задачи:

1. На основании КТ-снимков реального пациента, изготовление полимерной трехмерной модели брюшной полости, максимально отображающей параметры нативной составляющей (отлогие места, анатомические пространства, положение компонентов органокомплекса, интактность тканей).

2. Разработка технологии приготовления физиологического барботажного раствора с уче-

том подачи интраабдоминально через ИДУ, под контролем интраабдоминального давления при соблюдении температурного диапазона +36–43°C.

3. Изготовление раствора, идентичного гнойному экссудату, с учетом максимальной химической и физической составляющей.

4. Расчет параметров вакуумирования с целью более качественной интраабдоминальной санации.

5. Оценка качественных и количественных результатов, полученных в ходе санации при использовании вакуум-ассистированной инстилляционной обработки барботажным раствором.

6. Оценка качественных и количественных результатов, полученных в ходе санации при использовании вакуум-ассистированной инстилляционной обработки физиологическим раствором в ламинарном режиме подачи.

Оценка качественных и количественных показателей санации проводилась на основании:

1. Субъективной оценки чистоты содержимого модели брюшной полости на основании разработанной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

2. Показателей плотности раствора, оставшегося в брюшной полости после проводимых этапов санации.

3. Показателей вязкости раствора, оставшегося в брюшной полости после проводимых этапов санации.

Алгоритм оперативного вмешательства при РПП подразумевает этап санации брюшной полости при помощи физиологического раствора (NaCl 0,9%), принятый как рутинный. Тем не менее, данные об эффективности применения такого раствора в научной литературе не приводились. Подразумевается, что в ходе проведения санации осуществляется механическое удаление продуктивного отделяемого в виде некротического тканевого детрита, крови, желчи, гнойного отделяемого, а также превентивное воздействие на формирующиеся биопленки, снижение количества микробных единиц.

Regner J.L. и соавторами проведено экспериментальное исследование в условиях *in vitro*, а также *in vivo*, в ходе которого доказывается, что применение физиологического раствора способствует усугублению цитотоксического эффекта на мезотелиальный эпителий париетальных и висцеральных листков брюшины [5]. В связи с отсутствием альтернативного варианта, ФР используется в клинической практике. Применение физиологического раствора оправдано, поскольку показатели смертности и количества осложнений значительно выше, если не санировать брюшную полость в условиях РПП вообще.

Традиционные подходы к лечению локальных очагов гнойной инфекции подразумевают применение антисептических растворов в режиме «мягкого» орошения, в температурном диапазоне от +18 до +25°C, что, в свою очередь, является холодным раствором. Концентрация рН менее 7, то есть раствор кислый. Применение данных параметров способствует уплотнению гнойного экссудата, что осложняет проведение адекватной санации и прогностически предполагает формирование трудно дренируемого очага. Как следствие, не дренируемые пространства усугубляют течение перитонита, увеличивают количество койко-дней пребывания пациента в стационаре, вероятность присоединения вторичной инфекции и риски неблагоприятного исхода лечения [2, 6].

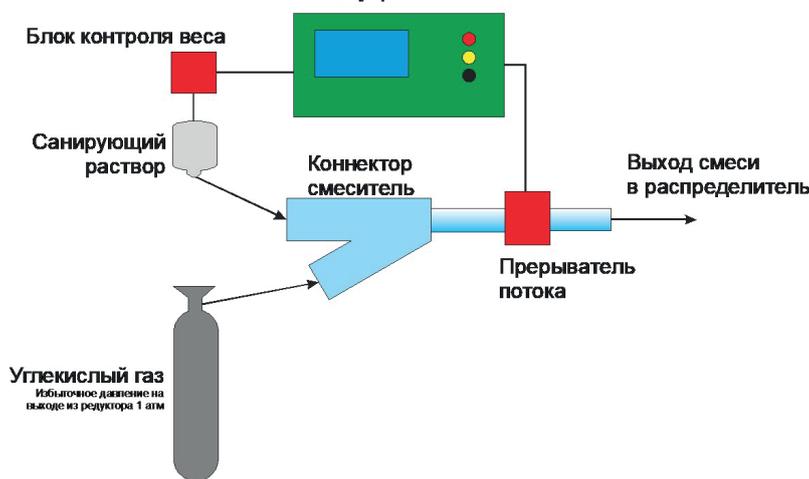
Можно предположить, что предварительное нагревание растворов, используемых в качестве санационных, а также их защелачивание способствует более эффективному разрушению гнойных масс.

За последние три десятилетия проведено множество клинических исследований в области абдоминальной хирургии, достоверно подтверждающих эффективность метода «открытого живота» в качестве тактики ведения пациентов с интраабдоминальной инфекцией. Метод подразумевает наличие открытой брюшной полости, ограниченной при помощи временной натяжной пластики, после выполнения основных

хирургических манипуляций с возможностью контроля состояния при выполнении плановых и экстренных релапаротомий. Среди барьерных повязок, способствующих отграничению содержимого брюшной полости, наиболее частыми вариантами являются сумка Богота, патч Виттмана, вакуум Баркера, но следует отметить высокий риск осложнений при использовании данных методов. Наиболее частые варианты осложнения: адгезирование висцеральной брюшины компонентов органокомплекса, кровотечение, формирование недренируемых жидкостных образований, формирование энтерофистул, латерализация краев лапаротомной раны, генерализация хирургической инфекции [7, 8, 9].

Наиболее перспективным и многообещающим методом, дополняющим тактику open abdomen, стало применение вакуумного способа закрытия брюшной полости, описанного в середине 90-х годов. Вакуумирование способствовало предотвращению такого нежелательного момента, как потеря домена, снижению микробной контаминации и предотвращению генерализации бактериального обсеменения, но в то же время предполагало возникновение ранее описанных осложнений, но в меньшей частоте случаев [9].

Частое использование разработанной технологии способствовало нивелированию большинства нежелательных отклонений, за-



Алгоритм работы комплекса:

1. Контроль веса резервуара с раствором.
2. Открытие подачи углекислого газа.
3. Накачка давлением из баллона емкости с раствором в течение 30 секунд.
Переток газа происходит из «тройника» смесителя.
4. Если масса раствора превышает 250 грамм прерыватель открывается на 20 секунд в противном случае закрытие прерывателя происходит при остатке в 50 грамм.
5. Перекрытие подачи газа.
6. Пауза в 10 минут.

Повторение цикла до опустошения резервуара с раствором.

Рисунок 2 – Блок-схема инстилляционно-дренажной установки.



Рисунок 3 – Этапы установки вакуумного аппарата и ИДУ.

рекомендовав метод как приоритетный при лечении интраабдоминальной хирургической инфекции.

Вакуум-ассистированная терапия с инстилляцией предварительно барботируемого физиологического раствора через оригинальную полидренажную силиконовую систему является одним из вариантов модернизации вакуумной терапии.

Барботаж подразумевает формирование эффекта пузырьрения (bubbling), иными словами, физического эффекта кавитации, достигаемого при пропускании медицинского газа CO₂ под избыточным давлением через инстиллируемый физиологический раствор. Процесс формирования барботажного раствора происходит в коннекторе-смесителе между выходом смеси в распределитель (ИДУ) и баллоном с CO₂ (рисунок 2).

Модель брюшной полости изготавливалась с помощью технологии 3D печати на 3D-принтере Wanhao Duplicator 7 v1.5. В качестве материала для изготовления использовался полилактид. В качестве схемы изделия использовались снимки результата мультисрезовой компьютерной томографии реального пациента. Также на основании снимков из трехкомпонентного силикона изготовлены компоненты органокомплекса и передняя брюшная стенка, уложенные в соответствии с оригинальным анатомическим расположением. В отлогие места живота, а именно в боковые каналы справа и слева, в подпеченочное пространство, межпетлевые пространства наливается раствор, имитирующий гнойное содержимое. В последующем на поверхность органокомплекса укладывалась полидренажная система (ИДУ), состоящая из 6

силиконовых трубок, расположенных в отлогих местах живота и межпетельно. Проксимальный конец ИДУ через контрапертуру на передней брюшной стенке выводился наружу. Устанавливались компоненты вакуум-ассистированной повязки, входящие в комплект укладки VivanoMed Abdominal Kit в сочетании с аппаратом VivanoTec. Поверх полиуретановой губки, уложенной интраабдоминально, накладывалась адгезивная пленка. В проекции над губкой выполнялся крестообразный разрез до 2 см, устанавливался порт (VivanoTecPort), соединенный с устройством

Hartmann VivanoTec. При правильном расположении компонентов повязки осуществлялась вакуум-ассистированная инстиляция. Все перечисленные действия выполняются аналогично для каждого типа раствора (рисунок 3).

В качестве компонентов для приготовления раствора, моделирующего гнойное отделяемое, использовался пищевой крахмал в массе 175 г в разведении на 7,5 л физиологического раствора, впоследствии доводимого до кипения с экспозицией 10 минут при постоянном перемешивании. Раствор равномерно укладывался в брюшную полость с приоритетом расположения в труднодоступных анатомических карманах (рисунок 4).

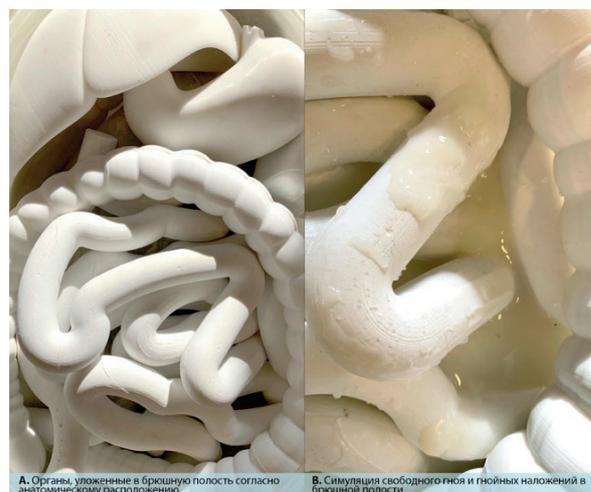


Рисунок 4 – Внешний вид раствора, моделирующего гнойное содержимое брюшной полости.

Приготовление инстилляционного газированного раствора (раствор 1).

Инстилляционный раствор предварительно насыщается углекислотой с помощью обтурационно-проводниковой системы, подключенной к баллону с углекислотой под контролем манометра. Предельный объем растворенного газа составляет 3 л. При подаче данного раствора при избыточном давлении в 1 атм. и со скоростью потока 0,75 л/мин ИДУ распределяет инстилляционный раствор с одинаковой скоростью, с последующим выделением части растворенного газа в виде мелких пузырьков, которые обволакивают детрит, придавая ему положительную плавучесть – эффект флотации. Время инстилляции составляет 15 секунд. Расход инстилляционного раствора уменьшился в два раза по сравнению с традиционным.

Приготовление негазированного инстилляционного раствора (раствор 2).

Инстилляционный раствор предварительно не насыщается углекислотой и подается под давлением в 1 атм. со скоростью 0,75 л/мин в импульсном режиме. Такой режим подразумевает, что 15 секунд подается смесь газа и раствора через ИДУ, затем в течение 30 секунд происходит выравнивание давления в резервуаре с раствором. При прохождении такого раство-

ра через ИДУ неконтролируемо меняется его плотность, резко изменяется скорость потока, что вызывает эффект, близкий к действию гидродарного насоса. В результате отсутствует ламинарный поток, детрит отмывается в большем количестве и выводится через вакуум. Расход инстилляционного раствора уменьшился более чем в три раза по сравнению с традиционной методикой санации.

С целью профилактики внутрибрюшного компартмента превентивно устанавливался ПВХ дренаж, перекрываемый на этапах создания локального отрицательного давления (ЛОД).

Результаты и обсуждение

Плотность растворов рассчитывалась по классической формуле путем произведения массы раствора на его объем. Полученные значения отражены в таблице 1. Согласно полученным результатам, раствор 2 имеет плотность меньше, чем раствор 1, что, в свою очередь, говорит о низкой концентрации крахмала и, соответственно, высоком потенциале санационной обработки.

Таблица 1

Динамика изменения плотности инстилляционного раствора после инстилляции

	Т ¹ _{инстил}		Т ² _{инстил}		Т ³ _{инстил}	
	Плотность гноя до, г/см ³	Плотность гноя после, г/см ³	Плотность гноя до, г/см ³	Плотность гноя после, г/см ³	Плотность гноя до, г/см ³	Плотность гноя после, г/см ³
Раствор 1	1,8	1,5	1,8	1,5	1,8	1,18
Раствор 2	1,8	1,22	1,8	0,9	1,8	0,9

Вязкость раствора измерялась с помощью вискозиметра Брукфильда DV2TLV в системе СИ (L²/T, т.е. (кг x сек)/м³). Использование именно такого типа вискозиметра обосновано его главной технической особенностью: за счет медленного движения ротора и оси создается ламинарное течение исследуемого раствора, благодаря чему фиксируемые показатели по-

лучаются более точными. В ходе исследования установлено, что вязкость каждого раствора после инстилляции уменьшается (таблица 2). При этом показатели вязкости раствора 2 уменьшаются в два раза и приближаются к значению воды, что также говорит о высоком потенциале санационной обработки.

Таблица 2

Динамика изменения вязкости инстилляционного раствора после инстилляции

	Т ¹ _{инстил} (кг x сек)/м ³		Т ² _{инстил} (кг x сек)/м ³		Т ³ _{инстил} (кг x сек)/м ³	
	Вязкость гноя до	Вязкость гноя после	Вязкость гноя до	Вязкость гноя после	Вязкость гноя до	Вязкость гноя после
Раствор 1	987	712	987	709	987	602
Раствор 2	962	613	962	428	962	212

Во время традиционной санации брюшной полости, независимо от вида оперативного вмешательства, хирург в первую очередь визуально оценивает чистоту брюшной полости.

Несмотря на то, что оценка весьма субъективна, она является неотъемлемой частью интраоперационного ведения пациента. При оценке эффективности санации брюшной полости

дополнительно использовался качественный показатель, основанный на визуальной оценке

чистоты брюшной полости, выраженной в градации от одного до четырех плюсов (таблица 3).

Таблица 3

Визуальная оценка чистоты брюшной полости после вакуум-инстилляционной терапии

	T ¹ _{инстил}	T ² _{инстил}	T ³ _{инстил}
	Визуальная оценка чистоты БП	Визуальная оценка чистоты БП	Визуальная оценка чистоты БП
Раствор 1	+	++	++
Раствор 2	+++	+++	++++

Примечания: + – заметно окрашивание на тканях, комки крахмала остаются в отлогах местах брюшной полости и межпетельно; ++ – окрашивание тканей четко не заметно, на тканях остаются мелкие комки крахмала, которые легко удаляются; +++ – окрашивания тканей нет, небольшие наложения крахмала в виде тонкого слоя, который легко удаляется водой; ++++ – окрашивания тканей нет, наложения крахмала не определяются.

При промывании брюшной полости по традиционной методике для достижения визуального эффекта, сравнимого с действием раствора 1, необходимо 5 л раствора, а в сравнении с раствором 2 – до 7,2 л раствора.

Заключение

В ходе выполненного экспериментального исследования на трехмерной полимерной модели брюшной полости с использованием вакуум-инстилляционной системы и ИДУ наглядно и количественно доказано, что применение раствора, через который импульсно подается углекислый газ, повышает эффективность санации брюшной полости. Гной в отлогах местах и межпетельных пространствах становится менее плотным и вязким, менее адгезивным, что облегчает его эвакуацию из брюшной полости через вакуумный аппарат. Можно предположить, что это прогностически более эффективный метод санации, который уменьшает риск возникновения таких осложнений, как абдоминальный сепсис и септический шок. Необходимо проведение клинического исследования для подтверждения полученных нами результатов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Дябкин Е.В., Винник Ю.С. Факторно-этиологический анализ заболеваемости перитонитом. *Научное обозрение*. 2015; 22: 75–77.
2. Ураков А.Л., Уракова Н.А. Оригинальные средства гигиены для профилактики послеоперационных спаек, эффективного разжижения густых гнойных масс, серных пробок и слезных камней. *Современные проблемы науки и образования*. 2013; 1. URL: <https://www.science-education.ru/pdf/2013/1/11.pdf>
3. Ceresoli M. et al. Open abdomen in obese patients: pay attention! New evidences from IROA,

the international register of open abdomen. *World journal of surgery*. 2020; 44(1): 53-62.

4. Fernández L.G. Management of the open abdomen: clinical recommendations for the trauma/acute care surgeon and general surgeon. *International Wound Journal*. 2016;13(3):25-34. DOI:10.1111/iwj.12655.
5. Regner J.L., Kobayashi L., Coimbra R. Surgical strategies for management of the open abdomen. *World Journal of Surgery*. 2012; 36(3): 497–510.
6. Bjarnason T. Open abdomen therapy with vacuum-assisted wound closure and mesh-mediated fascial traction. *Lund University, Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series*. 2014; 2014(7).
7. Wittmann D.H. Intraabdominal infections—introduction. *World journal of surgery*. 1990; 14(2): 145-147.
8. Bradley M.J., Dubose J.J., Scalea T.M. et al. Independent predictors of enteric fistula and abdominal sepsis after damage control laparotomy: results from the prospective AAST Open Abdomen registry. *JAMA Surg*. 2013;148:947–954.
9. Jang J.Y., Shim H., Lee Y.J. et al. Application of negative pressure wound therapy in patients with wound dehiscence after abdominal open surgery: a single center experience. *J Korean Surg Soc*. 2013;85:180–184.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Чипура Алексей Олегович, аспирант кафедры и клиники хирургических болезней имени профессора А.М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, врач-хирург Красноярской краевой клинической больницы № 1, г. Красноярск. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
Тел.: +79135878110.
E-mail: tchipura.alexei@yandex.ru

СОЧЕТАНИЕ УРЕТЕРОГИДРОНЕФРОЗА С МУЛЬТИКИСТОЗОМ: ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ НА КЛИНИЧЕСКОМ ОПЫТЕ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Казахстан

Тен Ю.В.¹, Елькова Д.А.¹, Жаркимбаева А.Д.²

Ежегодно в КГБУЗ «АККЦОМД» проходят обследование и лечение по поводу обструктивных уропатий около 250 детей. Наибольшее внимания требуют больные с сочетанием пороков мочевыводящей системы. В особенно деликатном подходе к тактике лечения нуждаются дети с афункцией одной из почек, рецидивирующими пиелонефритами, грубой органической патологией второй почки и, как следствие, высоким риском развития хронической почечной недостаточности. Наблюдая динамику дооперационного и послеоперационного периодов, хорошие результаты лечения сочетания обструктивного мегауретера и мультикистоза у ребенка, авторы сочли нужным осветить данный клинический случай в научном мире.

Ключевые слова: детская урология, обструктивные уропатии, мегауретер, уретероцистонеоанастомоз, мультикистоз, хроническая почечная недостаточность.

Every year, about 250 children are examined and treated for obstructive uropathies in the Altai Regional Clinical Center for Maternity and Child Welfare. Patients with a combination of malformations of the urinary system demand most attention. Children with the afunction of one of the kidneys, recurrent pyelonephritis, gross organic pathology of the second kidney and, as a result, a high risk of development of chronic renal failure require particularly subtle approach to the treatment tactics. Observing the dynamics of preoperative and postoperative periods, good results of treatment of a combination of obstructive megareter and multicystic disease in a child, the authors saw it necessary to highlight this clinical case in the scientific world.

Keywords: pediatric urology, obstructive uropathies, megareter, ureterocystoneoanastomosis, multicystosis, chronic renal failure.

В настоящее время большинство научных работ посвящено современным методам лечения врожденных пороков развития мочевыводящей системы [1]. Согласно статистическим данным, среди пороков развития мочевыводящей системы преобладают обструктивные уропатии, что и обуславливает превалирование работ по данной тематике [2]. Имеются источники, сообщающие, что мультикистозная почка, являясь односторонней патологией, в большинстве случаев сочетается с нормальной контралатеральной почкой [3]. С увеличением числа наблюдений в научной литературе появляются сообщения о наличии различных пороков развития в противоположной почке у 2/3 пациентов. В практической деятельности детским хирургам, нефрологам, педиатрам чаще приходится наблюдать комбинированные пороки и решать такие вопросы, как очередность оперативного вмешательства и технология выполнения последнего [4, 5]. По сложившимся канонам определения тактики сторонности хирургического лечения, у пациентов с двусторонними поражениями мочевых путей первоначальное внимание отдается коррекции заболевания с той стороны, где орган функционирует лучше. Большинство авторов признают наложение уретероци-

стонеоанастомоза с антирефлюксной защитой мочеточника по Козну либо Политано у детей в возрасте 12–18 месяцев основной хирургической процедурой при обструктивном мегауретере ввиду ее высокой эффективности [5]. В данной статье представлен успешный опыт лечения ребенка с диагнозом: «Обструктивный мегауретер слева. Мультикистоз правой почки». Осложняли ведение больного частые обострения хронического пиелонефрита. Благодаря своевременной диагностике и лечению сочетанных пороков, авторам удалось предотвратить развитие почечной недостаточности у ребенка [6].

Приступая к данной работе, авторы преследовали своей целью поделиться опытом лечения сочетанного порока развития мочевыводящей системы, а также продемонстрировать возможную комбинацию классической методики лечения и оперативного вмешательства с применением эндоскопических технологий.

Материалы и методы

Работа основана на ретроспективном анализе истории болезни ребенка с диагнозом: «Обструктивный мегауретер слева. Мультикистоз правой почки», а также данных его исследований в динамике на протяжении 4-х лет.

Результаты и обсуждение

Впервые в хирургическое отделение для детей КГБУЗ «АККДБ» (сейчас – «АККЦОМД») ребенок поступил в возрасте 1 года после лечения атаки пиелонефрита в условиях нефрологического отделения. Из анамнеза известно, что заболевание мочевыделительной системы было выявлено пренатально на 18 неделе беременности по данным УЗИ (ВПР МВС: Мультикистозная дисплазия правой почки, мегауретер слева). После рождения диагноз подтвержден. Из родильного дома переведен в отделение патологии новорожденных. УЗИ внутренних органов от 10.02.2015 г. – ВПР почек. Мультикистозная дисплазия правой почки. Расширение мочеточника справа. Уретерогидронефроз слева. Периодически в анализах мочи возникали изменения по типу лейкоцитурии. В мае 2016 года был госпитализирован в нефрологическое отделение КГБУЗ «АККДБ». УЗИ внутренних органов от 11.05.2016 г. – эхопризнаки мультикистозной дисплазии правой почки. Уретерогидронефроз слева. Размеры правой почки 51*26*37 мм, множественные кистозные структуры от 5 до 22 мм, слева 77*36*42 мм, остаточный объем мочи 7 мл от первоначального 30 мл. Дуплекс сосудов почек отсутствует. Цистография от 12.05.2016 г. – без видимых патологических изменений (рисунок 1). Экскреторная урография от 18.05.2016 г. – признаки уретерогидронефроза слева. Невизуализируемая правая почка (рисунки 2, 3, 4).

Факты анамнеза жизни: мальчик от II беременности, I родов. Роды срочные на сроке гестации 38–39 недель. Масса при рождении 3900 г. Рост 53 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Акушерско-гинекологический анамнез матери отягощен: артериовенозная мальформация спинного мозга, оперативное лечение в 2003 году. МКБ, хронический пиелонефрит. ХФПН. Носительство тромбогенных мутаций. Вскармливание смешанное (Нутрилон-комфорт). Ребенок не отстает от сверстников в физическом и нервно-психическом развитии. На диспансерном учете находится у нефролога по основному заболеванию, у других узких специалистов не состоит. Из перенесенных заболеваний: частые ОРВИ (фарингит, назофарингит – 5–6 раз в год).

Учитывая активное течение микробно-воспалительного процесса в мочевыводящей системе (активный рост микробных тел, преимущественно *Enterococcus faecalis*, в посевах мочи на микрофлору, наличие воспалительных изменений в общем анализе крови: лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ, а также лейкоцитурия), от оперативного лечения было решено воздержаться, стабилизировать измененные показатели крови

и мочи амбулаторно по месту жительства, продолжить наблюдение в динамике.



Рисунок 1 – Цистография мальчика, 1 год (отсутствие пузырно-мочеточникового рефлюкса)



Рисунок 2 – Урограмма ребенка, 1 год (на 5 минуте исследования до операции)

Учитывая наличие 2-х патологий мочевыделительной системы, для выбора первоочередно-

го оперативного лечения к консилиуму детских хирургов был привлечен нефролог. Несмотря на то, что на текущем этапе развития медицины имеются исследования, указывающие на возможность консервативного ведения пациентов с мультикистозной дисплазией почки [7], авторами с учетом невозможности на диагностическом этапе исключить не последнюю роль мультикистозной почки в поддержании рецидивирования воспалительных процессов мочевыводящей системы, а также с учетом отсутствия склонности к регрессу мультикистозной почки в динамике и сохранности функции контралатеральной почки, решено на первом этапе выполнить нефрэктомия справа. Преимущество лапароскопической нефрэктомии над традиционной в настоящее время очевидно [8], поэтому в выборе подхода к тактике удаления мультикистозной почки сомнений не возникло.



Рисунок 3 – Урограмма ребенка, 1 год (на 15 минуте исследования до операции)

04.04.2017 г. под эндотрахеальным наркозом выполнена операция: Эндоскопическая нефрэктомия справа. Гистологический диагноз № 792 от 08.04.2017 г. – врожденный фиброкистоз почки. Послеоперационный период протекал стабильно, без осложнений. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 14.08.2017 г. – правая почка: состояние после нефрэктомии. Левая почка: положение – обычное, контур ровный. Размеры увеличены 92*38*44 мм, индекс почечной массы 0,59%. Кор-

тико-медуллярная дифференцировка четкая, при ЦДК кровоток сохранен до капсулы. Соотношение центральной и периферической эхозон не изменено. Конкременты – нет. ЧЛК – лоханка смешанного типа ПЗР 15 мм, ВГЧ 16 мм, НГЧ 17 мм. Мочеточник – верхняя треть 8 мм, средняя треть 14 мм, нижняя треть 24 мм. После микции ЧЛК и мочеточник без динамики. Мочевой пузырь: наполнен 80 мл. Форма обычная. Контур ровные, четкие. Стенки тонкие. Содержимое полости анэхогенное. После микции – остаточный объем мочи 3 мл. Заключение: Мегауретер слева с расширением коллекторной системы левой почки. Состояние после нефрэктомии справа. Викарная гипертрофия левой почки.



Рисунок 4 – Урограмма ребенка, 1 год (на 60 минуте исследования до операции)

В последующую госпитализацию 16.08.2017 г. под э/т наркозом выполнена уретероцистонеоимплантация с антирефлюксной защитой левого мочеточника по Политано-Леадбеттеру. Ход операции: поперечный разрез кожи над лоном, до забрюшинного пространства. Ревизия. Мочевой пузырь увеличен в размерах, визуальными признаками нейромышечной дисплазии. Цистотомия. Устье мочеточника диаметром 0,3 см катетеризировано, катетер прошит, выделен мочеточник диаметром до 0,3 мм, истонченный, который идет вправо от средней линии на глубину 6,0 см, далее слепо кончается. Мочеточник иссечен. Очевидно имело место устье правого мочеточника ранее удаленной почки. Устье левого мочеточника не визуализи-

зируется. Произведена ревизия забрюшинного пространства вне мочевого пузыря слева. Обнаружен мочеточник шириной до 2,5 см, извитой, мочеточник мобилизован, изгибы ликвидированы. В юкставезикальном отделе выраженный стеноз мочеточника диаметром до 0,2 см. Дистальный отдел мочеточника перевязан дважды, пересечен. Внутренний просвет мочеточника менее 1 мм. Сформирован подслизистый туннель в мочевом пузыре. Мочеточник перемещен в мочевой пузырь через ранее удаленный правый мочеточник. Фиксация мочеточника снаружи мочевого пузыря и изнутри нитью PDS 5/0. В мочевой пузырь проведен катетер Фолея № 10 через уретру. Мочеточниковый катетер выведен через контрапертуру на правой стенке мочевого пузыря. Гемостаз – сухо. Двухрядные швы на рану мочевого пузыря. Забрюшинный дренаж слева. Рана зашита послойно. Гистологический диагноз № 2355 от 18.08.2017 г. – стеноз мочеточника.

Послеоперационный период протекал без особенностей, анализы крови, мочи по месту жительства – без признаков воспаления.

Контроль в хирургическом стационаре в августе 2018 года, марте 2019 года, сентябре 2019 года – динамика по заболеванию положительная. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 06.09.2019 г. Правая почка: не лоцируется. Левая почка: положение –

обычное, контур ровный. Размеры 92*40*41 мм, ИПМ 0,42%. Кортико-медулярная дифференцировка сохранена, при ЦДК и ЭДК кровотоков сохранен до капсулы. Соотношение центральной и периферической эхозон не изменено. Конкременты – нет. ЧЛК – лоханка 3 мм, ВГЧ 8 мм, НГЧ 7 мм, после микции лоханка щелевидная, ВГЧ 7,6 мм, СГЧ и НГЧ 5 мм. Мочевой пузырь: объем 155 мл. Форма обычная. Контур ровные, четкие. Стенки не утолщены. Содержимое полости с осадком по задней стенке. После микции – объем 12 мл (8% – норма не более 10%). Левый мочеточник: проксимальный отдел 5 мм, средняя треть 12 мм, дистальный отдел 5 мм, после микции проксимальный отдел 5 мм, средняя треть 10 мм, дистальный отдел 5 мм. Заключение: Состояние после нефрэктомии по поводу мультикистоза правой почки. Викарная гипертрофия левой почки. Каликоэктазия и расширение мочеточника слева. В/в урография от 11.09.2019 г. Заключение: Признаки гидрокаликоза справа умеренно выраженного (рисунки 5, 6, 7). В контрольных анализах крови, мочи – без существенных патологических и воспалительных изменений.

Для наглядности динамика сокращения ЧЛС и мочеточника слева (на стороне обструктивного уретерогидронефроза) приведена в таблице 1.

Таблица 1

Динамика сокращения ЧЛС и мочеточника

Параметры	До операции (2017 г.)	После операции (2019 г.)
Размер левой почки	92*38*44 мм	92*40*41 мм
ИПМ	0,59%	0,42%
ПЗР лоханки	15 мм	3 мм
ВГЧ	16 мм	8 мм
НГЧ	17 мм	7 мм
В/3 мочеточника	8 мм	5 мм
С/3 мочеточника	14 мм	12 мм
Н/3 мочеточника	24 мм	5 мм

Следует отметить, что все послеоперационные рубцы зажили первичным натяжением с формированием нормотрофических рубцов. Учитывая выполнение первой операции посредством лапароскопических доступов, а второй операции – через анатомическую складку кожи над лоном, косметический итог оперативных вмешательств можно расценивать как хороший, что имеет немаловажное значение в современном мире. Также интересным наблюдением из истории данного пациента является тот факт, что после перенесенных хирургических вмешательств мальчик стал крайне редко заболеть ОРВИ.

Заключение

Данным наблюдением хочется подчеркнуть необходимость совместного коллективного преемственного ведения пациентов с тяжелыми пороками развития мочевыделительной системы детскими хирургами, участковыми педиатрами, нефрологами. Своевременное выявление проблемы и постановка на диспансерное наблюдение пациентов с пороками МВС позволяют не упустить время и минимизировать возможные осложнения. К решению вопроса о первоочередной коррекции сочетанных пороков МВС наиболее оптимально подходить индивидуально в каждом случае. Эндоскопиче-

ские операции в большинстве случаев на настоящий момент являются приоритетными в лечении ВПР МВС. Однако при сочетании пороков МВС у одного пациента в клинической практике зачастую для успешного излечения пациента наиболее оптимальным решением является комбинация хирургических методик. Наибольшее предпочтение в нашей клинике при хирургической коррекции уретерогидронефроза отдается методике уретероцистонеоимплантации по Коэну, в том числе и пневмовезикоскопической, однако у наблюдаемого пациента интраоперационно внутрипузырно устье патологического левого мочеточника не визуализировано, поэтому при коррекции обструктивного уретерогидронефроза у пациента потребовалась классическая методика уретероцистонеоимплантации по Политано-Леадбеттеру, что свидетельствует о необходимости совершенного владения детскими хирургами и арсеналом всех возможных оперативных методик, и знанием, и опытом, чтобы в случае необходимости скорректировать ход хирургического вмешательства.



Рисунок 5 – Урограмма ребенка на 5 минуте исследования (после операции).



Рисунок 6 – Урограмма ребенка на 15 минуте исследования (после операции).



Рисунок 7 – Урограмма ребенка на 60 минуте исследования (после операции).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы:

1. Осипов И.Б., Лебедев Д.А. Малоинвазивное лечение обструктивного мегауретера у детей. *Сборник тезисов 3-го Съезда детских урологов-андрологов*. Москва; 2013: 115–6.

2. Румянцева Г.Н., Карташев В.Н., Медведев А.А., Аврасин А.Л., Семакина Н.В. Выбор лечебной тактики при мегауретере у детей. *Материалы 4 съезда детских урологов андрологов*. Москва: 2015; 44.

3. Рабаданов Г.Р. Мультикистозная почка у детей. *Пермский медицинский журнал*. 2008; 25 (4): 14–16.

4. Сальников В.Ю., Зоркин С.Н., Губарев В.И., Филинов И.В., Петров Е.И., Акопян А.И. и др. Современные аспекты малоинвазивного лечения первичного обструктивного мегауретера у детей. *Детская хирургия*. 2016; 20 (3): 155–159.

5. Hoquéti L., Le Mandat A., Bouali O., Ballouhey Q., Mouttalib S., Moscovici J. et al. Primary obstructive megaureters: long-term follow-up. *Prog. en Urol*. 2013; 23 (7): 470–3.

6. Сальников В.Ю., Зоркин С.Н. Первый опыт применения рефлюксирующей реимплантации мочеточника в этапном лечении первичного обструктивного мегауретера у детей первого года жизни. *Детская хирургия*. 2017; 21 (5): 244–248.

7. Chang A., Sivananthan D., Nataraja R.M., Johnstone L., Webb N., Lopez P-J. Evidence-based treatment of multicystic dysplastic kidney: A systematic review. *J. Pediatr. Urol*. 2018; 14 (6): 510–519.

8. Steven L.S., Li A.G.K., Driver C.P., Mahomed A.A. Laparoscopic nephrectomy for unilateral multicystic dysplastic kidney in children. *Surgical endoscopy and other interventional techniques*. 2005; 19: 1135 – 1138.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Тен Юрий Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Алтайского государственного медицинского университета; заведующий хирургическим отделением для детей Алтайского краевого клинического центра охраны материнства и детства, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 569924.

E-mail: ten50@bk.ru

Информация об авторах

Елькова Дарья Алексеевна, ассистент кафедры детской хирургии, анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 569924.

E-mail: dashuta.elkova@mail.ru

Жаркимбаева Альмира Далелевна, врач-детский хирург, уролог-андролог, ассистент кафедры детской хирургии и ортопедии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Казахстан.

071400, г. Семей, ул. Сеченова, 1А.

Тел.: (7222) 522251.

E-mail: pediatric.surgery@nao-mus.kz

УДК 618.1:612.01

ЭКОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФОТОПЕРИОДА В АКТИВНОСТИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ В ХОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Алтайский государственный университет, г. Барнаул

Мальцева А.Е.¹, Федорова О.И.²

В данной работе систематизированы данные литературных источников и представлены результаты собственного исследования о роли фотопериода в женской репродуктивной системе.

Цель работы: проанализировать и обобщить данные литературных источников и собственного исследования для выявления экофизиологической роли фотопериода в активности репродуктивной системы женского организма в разные периоды онтогенеза. Выявлено, что роль фотопериода в онтогенезе женского организма в репродуктивной системе заключается в выработке фото-зависимого гормона эпифиза – мелатонина, который оказывает влияние на менструальный цикл и способность к зачатию. Показано, что максимум зачатий наблюдается в апреле, а минимум – в феврале, что объясняется сезонностью фотопериодических явлений и выработкой мелатонина, осуществляющего контроль за активностью репродуктивной системы.

Ключевые слова: фотопериод, мелатонин, хронопериодическая система, онтогенез, зачатие, репродуктивная система.

This paper systematizes the data of literary sources and presents the results of own research on the role of photoperiod in the female reproductive system.

Objective: to analyze and summarize the data of literary sources and own research to identify the ecophysiological role of photoperiod in the activity of the reproductive system of the female organism at different periods of ontogenesis. It is revealed that the role of photoperiod in the reproductive system in ontogenesis of the female organism consists in the production of photo-dependent hormone epiphysis: melatonin, which has an effect on the menstrual cycle and the ability to conceive. It is shown that the maximum of conception is observed in April and the minimum in February, which is due to the seasonality of photoperiodical phenomena and the production of melatonin, which controls the activity of the reproductive system.

Keywords: photoperiod, melatonin, chronoperiodic system, ontogenesis, conception, reproductive system.

Окружающая среда, в которой находятся живые организмы, подвластна глубоким изменениям практически всех геофизических параметров: длительности и интенсивности освещения, температуры, атмосферного давления и влажности, геомагнитного поля, электромагнитных колебаний в атмосфере, градиента электрического потенциала, электропроводности и ионизации воздуха, скорости движения воздуха [1]. Такие изменения имеют более или менее ритмичный в течение суток характер, связанный с непрерывным вращением Земли в космическом пространстве вокруг своей оси (циркадные ритмы). Наклон земной оси к плоскости вращения Земли вокруг Солнца приводит к возникновению в течение года сезонной компоненты периодичности геофизических изменений. Среди геофизических параметров наибольшую четкость и астрономическую закономерность на поверхности Земли проявляет ритм освещенности.

Хронопериодическая система, располагаясь на всех уровнях организации живого организма, генерирует колебания собственной активности с частотами, приближенными к частотам основных внешних геофизических циклов (су-

точных, месячных, годовых), и способна захватывать внешние времязадатели, таким образом, синхронизировать свою активность с внешними ритмичными изменениями. Главной функцией хронопериодической системы является синхронизация врожденных периодических программ между собой внутри организма и с внешними периодическими изменениями [2].

Для синхронизации собственных ритмов с внешними периодическими изменениями хронопериодическая система организма должна ориентироваться на какие-то из этих изменений, воспринимать их, «захватывать» их ритм собственными осцилляторами. Такие внешние периодические изменения, способные оказывать влияние на эндогенные ритмы организма, получили название «времязадатели».

Основным времязадателем (датчиком времени или внешним синхронизирующим фактором) является фотопериод, т.е. суточная (или сезонная) продолжительность света и темноты, или длина суточной освещенности. Он является самым стабильным и надежным из всех параметров среды, самым устойчивым к воздействию помех, полностью совпадает с главным внешним периодическим фактором – вра-

щением Земли, а также обособлен во времени от тех «существенных» для организма факторов (величина суточной температуры, количество доступной пищи), которые непосредственно определяют выживание как отдельных индивидов, так и вида в целом. То есть фотопериод в данном случае является «упреждающим» (предикативным) фактором для хронопериодической системы организма [3].

Среди регулируемых фотопериодом ритмов, наше внимание сосредоточилось на ритмах активности репродуктивной системы как обеспечивающей продолжение вида. По выраженности фотопериодических изменений в репродуктивной системе животных делят на «фотопериодических», имеющих ярко выраженные сезонные изменения половых функций, и «нефотопериодических», которые не имеют таких изменений и размножаются круглый год [4]. У человека также наблюдается достаточно четкий сезонный подъем половой активности, хотя эти данные о сезонной ритмичности у людей остаются противоречивыми. В связи с этим была определена цель нашего исследования.

Цель работы: проанализировать и обобщить данные литературных источников и собственного исследования для выявления экофизиологической роли фотопериода в активности репродуктивной системы женского организма в разные периоды онтогенеза.

Материалы и методы

В ходе исследования анализу подвергались данные о количестве рожденных детей в стационаре роддома города Барнаула за период 1 года. В выборку были включены женщины, по данным медицинских карт, имеющие нормальную одноплодную физиологическую беременность, завершившуюся родоразрешением через естественные родовые пути. Размер выборки практической части исследования составил 2150 новорожденных обоюбого пола. В ходе анализа учитывалось ежесуточное количество рожденных детей, на основании чего были рассчитаны предполагаемые даты зачатия по формуле Негеле.

Для статистической обработки результатов и построения диаграмм использовался программный пакет LibreOffice Calc.

Результаты и обсуждение

Согласно плану, на первом этапе происходили сбор и анализ литературных источников, в ходе которого были выявлены следующие закономерности.

Фотопериод влияет на функционирование шишковидной железы – эпифиза. Информация об интенсивности освещения достигает этого органа не непосредственно, а опосредованно, через сетчатку глаза, ретино-гипоталамический

тракт, супрахиазматические ядра гипоталамуса, латеральные интермедиальные ядра спинного мозга и симпатические нейроны верхнего шейного ганглия. Таким образом, световая информация, воспринимаемая фоторецепторами сетчатки, посредством пигмента меланопсина, по нейронам супрахиазматических ядер передается к шишковидной железе. В темноте сигналы от супрахиазматических ядер усиливают синтез и высвобождение норадреналина из симпатических окончаний. В свою очередь, этот нейромедиатор возбуждает рецепторы на поверхности клеток эпифиза, тем самым стимулируется синтез основного гормона – мелатонина.

Репродуктивная система женщины, хотя и обладает собственными ритмами, зависит от ритмов нейроэндокринной системы, которые совпадают с ритмами окружающей среды. Мелатонин как центрального, так и периферического происхождения обеспечивает связь и синхронность этих ритмов [5].

Долгое время считалось, что мелатонин вырабатывается только в эпифизе. Впервые был обнаружен в 1958 году. Он является основным регулятором биологических ритмов в организме человека [6] и представляет собой 5-метокси-N-ацетилированный дериват серотонина (N-ацетил-метокситриптамин), а ключевыми ферментами его синтеза являются N-ацилтрансфераза и гидроксиндол-O-метилтрансфераза.

Концентрация мелатонина в разных частях клеток различна. Более того, 24-часовой ритм мелатонина в тканях отличается от эпифизарного ритма. Исследователи доказали, что мелатонин синтезируется дыхательным эпителием, кожей, кишечником, печенью, почками, щитовидной железой, тимусом, селезенкой, клетками иммунной системы и эндотелием. Почти во всех этих тканях обнаружены ферменты, отвечающие за его синтез [7].

Сегодня ученые предполагают, что все клетки организма способны производить мелатонин. Вероятнее всего, он синтезируется в митохондриях, но не как системный регулятор, а как локальный антиоксидант.

Особое место занимает мелатонин в различных тканях репродуктивной системы. Мелатонин играет особую роль в созревании фолликула и овуляции. Концентрация мелатонина в фолликуле кратно превышает концентрацию в крови. Фолликул либо накапливает мелатонин вопреки градиенту концентрации, либо сам синтезирует его. Как известно, периферические ткани препятствуют выходу мелатонина в системный кровоток, то есть синтезируют его для собственных нужд.

Мелатонин модулирует синтез прогестерона после овуляции. Разрыв стенки фолликула

представляет собой локальную воспалительную реакцию. Для ее осуществления требуются высокий уровень простагландинов и цитокинов, активная работа протеолитических ферментов. Все это закономерно сопровождается усилением клеточного дыхания и повышением концентрации свободных радикалов за счет работы макрофагов и нейтрофилов. Благодаря совокупности данных реакций, ооцит получает возможность вырваться из фолликула [8]. Но чтобы сохранить генетический материал ооцита и защитить его от свободных радикалов в условиях реализации воспалительной реакции, необходимы слаженная работа антиоксидантной системы и наличие мелатонина [5]. Было выявлено, что мелатонин способствует задержке спонтанного открытия влагалища, уменьшению объема яичников, снижению частоты фаз эстрального цикла, а также определяет ритмичность гонадотропных эффектов, в том числе продолжительность менструального цикла у женщин [9].

Очень важным свойством мелатонина является его влияние на процессы деления клеток. В ходе работ других авторов были получены данные, что мелатонин может ингибировать рост клеток, зависящих от половых стероидных гормонов [6].

В исследованиях последних лет убедительно показано, что эпифиз посредством мелатонина играет ключевую роль в регулировании содержания половых гормонов, полового созревания, синхронизации овуляции и стероидогенеза в гонадах.

В ходе онтогенеза количество мелатонина изменяется. Изменения в образовании мелатонина в течение жизни совпадают со стадиями развития организма, связаны с ними и оказывают непосредственное влияние на физиологические процессы. Зародыши и новорожденные сами не образуют мелатонин, они пользуются материнским, поступающим через плаценту, а потом – с молоком матери. Секреция гормона начинается на третьем месяце развития ребенка, и его концентрация достигает максимума в первые годы жизни (не позднее 5 лет). До наступления половой зрелости синтез мелатонина остается на постоянном и высоком уровне, затем его количество резко снижается и продолжает уменьшаться еще 5 лет. После этого изменений в образовании мелатонина не происходит до 40–45 лет, а затем его количество начинает неуклонно снижаться, что совпадает по времени с наступлением менопаузы, и этот процесс продолжается до конца жизни человека.

По данным ряда исследователей, циркадные ритмы синтеза мелатонина хорошо прослеживаются в более молодой возрастной группе (18–54 года) и не обнаруживаются в группе практически здоровых людей в возрасте 55–92

лет. У людей в возрасте 53–65 лет ночной пик секреции мелатонина приходится на более ранние часы (3 часа 48 минут) по сравнению с более молодыми (в возрасте 20–30 лет – на 4 часа 47 минут) [9].

У женщин, достигших половой зрелости, вплоть до периода пременопаузы утренние концентрации мелатонина значительно ниже в лютеальную фазу менструального цикла. Поздняя стадия фазы желтого тела обычно наступает на 24–28-й день менструального цикла и сопровождается предменструальным напряжением. Именно в этот период у женщин наблюдаются нарушения сна, собственно связанные с менструальным циклом. Установлено, что у 10% женщин фертильного возраста наступление менструального цикла сопровождается изменениями настроения, инсомнией, нарушением аппетита, снижением работоспособности. Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между снижением синтеза мелатонина и наступлением менопаузы.

Существуют сезонные ритмы колебания уровня мелатонина. Уровень мелатонина в крови у человека минимален в период с мая по июль, то есть в период максимальной продолжительности светового дня и освещенности. В мае также максимального значения достигает амплитуда между минимальным (дневным) и максимальным (ночным) уровнями мелатонина в течение суток. Длительность ночного подъема уровня мелатонина больше в зимний период, чем летом, что является сигналом для снижения активности гипоталамического генератора секреции GnRH. Эти изменения приводят к снижению способности к зачатию в зимние месяцы.

Активность репродуктивной системы человека характеризуют сроки зачатия детей. В связи с этим был произведен анализ данных о количестве рожденных младенцев роддома № 2 города Барнаула за период одного календарного года. Согласно формуле Негеле, были рассчитаны предполагаемые даты зачатия путем прибавления к дате рождения трех месяцев. Результаты представлены на рисунках 1, 2.

Как следует из рисунка 1, распределение количества деторождений выглядит как кривая, с максимумом рождений в январе и минимумом соответственно в октябре.

Распределение количества предполагаемых зачатий по календарному году (рисунок 2) демонстрирует максимум зачатий в апреле, а минимум – в феврале. Подобное распределение объясняется сезонностью фотопериодических явлений и выработкой мелатонина, осуществляющего контроль за активностью репродуктивной системы. Незначительные расхождения с авторами других исследований можно объяс-

нить климатическими особенностями региона, на территории которого проводилось исследование (в условиях Сибири, апрель является месяцем установления положительных темпе-

ратур в течение суток и пр., что провоцирует гормональные перестройки в женском организме, влияя и на выработку мелатонина).

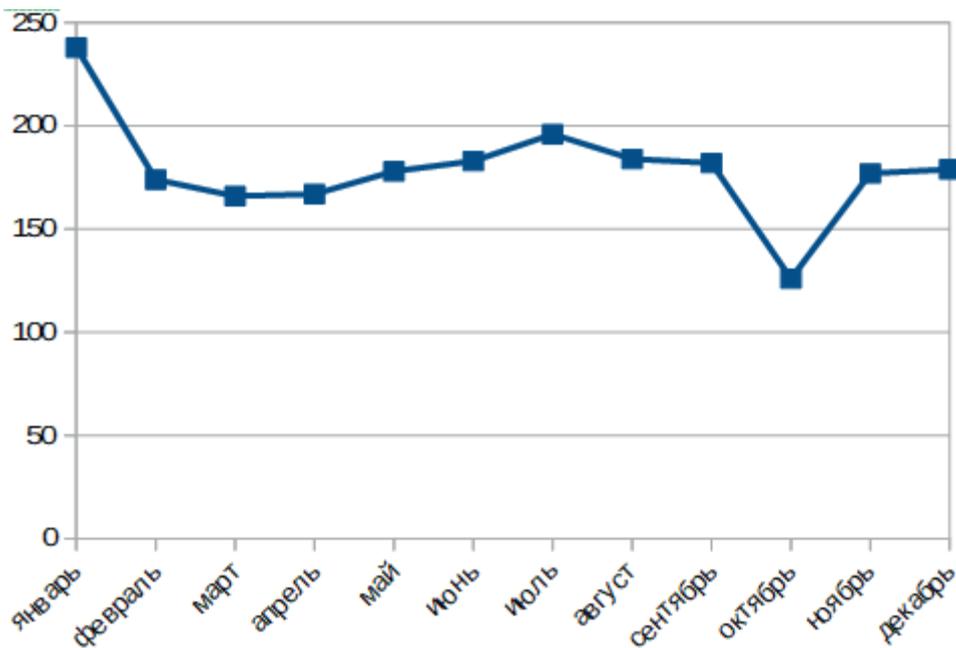


Рисунок 1 – Распределение количества рожденных детей по месяцам года.

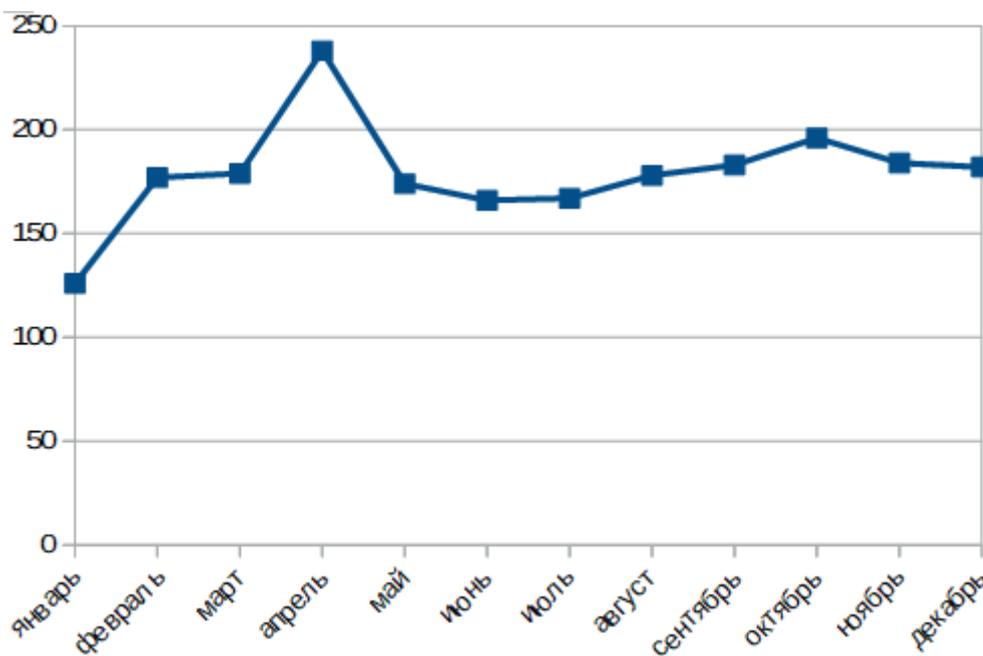


Рисунок 2 – Распределение количества предполагаемых зачатий по месяцам года.

Заключение

Экофизиологическая роль фотопериода в онтогенезе женского организма в репродуктивной системе заключается в выработке фото-зависимого гормона эпифиза – мелатонина, который оказывает влияние на менструальный цикл и способность к зачатию. Повышение концентрации мелатонина наблюдается в крови

в темное время суток, снижается при увеличении периода освещенности и носит сезонный характер. При изучении активности репродуктивной системы человека, характеризующейся сроками зачатия детей, было выявлено: максимум зачатий наблюдается в апреле, а минимум – в феврале, что объясняется сезонностью фотопериодических явлений и выработкой мелато-

нина, осуществляющего контроль за активностью репродуктивной системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Пишак В.П. Фотопериодизм и функционирование репродуктивной системы у млекопитающих и человека. *Международный эндокринологический журнал*. 2013; 2 (50): 77-80.
2. Заморский И.И. Фотопериод как основной временной интегратор физиологических систем. *Современные вопросы биомедицины (Modern issues of biomedicine)*. 2018; 2(3).
3. Ferrazzi E., Romualdi C., Ocello M., Frighetto G., Turco M., Vigolo S., Fabris F., Angeli P., Vettore G., Costa R., Montagnese S. Changes in accident & emergency visits and return visits in relation to the enforcement of daylight saving time and photoperiod. *J. Biol. Rhythms*. 2018: 748730418791097. DOI: 10.1177/0748730418791097.
4. Korf H.W. Signaling pathways to and from the hypothalamic pars tuberalis, an important center for the control of seasonal rhythms. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2018; 258: 236–243.
5. Бурчаков Д.И. Мелатонин – адаптоген женской репродуктивной системы. *Эффективная фармакотерапия*. 2015; 5: 14-18.
6. Качурина М.С., Зайнетдинова Л.Ф., Куренков Е.Л. Влияние мелатонина на процессы клеточного обновления при генитальном эндо-

метриозе. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;2.

7. Acuña-Castroviejo D., Escames G., Venegas C. et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell. Mol. Life Sci.* 2014; 71(16): 2997–3025.

8. Cruz M.H., Leal C.L., Cruz J.F. et al. Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative damage. *Theriogenology*. 2014; 82(7): 925–932.

9. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. *Старение женской репродуктивной системы и мелатонин*. Санкт-Петербург: Система; 2008: 44.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Мальцева Анастасия Евгеньевна, старший преподаватель кафедры биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: +79237905263.

E-mail: Mungus10@mail.ru

Информация об авторах

Федорова Ольга Игоревна, д.б.н., доцент, профессор кафедры зоологии и физиологии Алтайского государственного университета, г. Барнаул.

656049, г. Барнаул, пр. Ленина, 61.

Тел.: (3852) 243753.

E-mail: oifedorova50@mail.ru

УДК 618.333-08.33

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН СО СПОРАДИЧЕСКИМ СЛУЧАЕМ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²Институт экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН, г. КемеровоСафарова Г.А.¹, Игитова М.Б.¹, Гуревич Н.Л.¹, Черкасова Т.М.¹, Поленок Е.Г.²

Выполнен анализ течения и исхода беременности у 92 женщин со спорадической репродуктивной потерей по типу неразвивающейся беременности в анамнезе, в том числе у 42 пациенток после проведения прегравидарной подготовки в соответствии с выявленными нутриент-дефицитными состояниями и наличием антител ко ксенобиотику бензо[а]пирену в сравнении с группой из 50 женщин, не получивших подготовку перед наступлением беременности. Повторная неразвивающаяся беременность в группе без проведения прегравидарной подготовки регистрировалась в 3 раза чаще. У детей, рожденных женщинами после прегравидарной подготовки, в раннем неонатальном периоде значительно реже регистрировались постгипоксические поражения ЦНС (21,9% и 65,2%, $p=0,0001$) и имели место заболевания, потребовавшие перевода на второй этап лечения (17,1% и 63,0%, $p<0,0001$).

Вывод: патогенетически обоснованная прегравидарная подготовка женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности позволяет улучшить прогноз вынашивания беременности и снизить частоту перинатальных осложнений.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, спорадическое невынашивание, прегравидарная подготовка.

The analysis of the course and outcome of pregnancy in 92 women with sporadic reproductive loss according to the type of non-developing pregnancy in history was performed, including 42 patients after pregravid preparation in accordance with the identified nutrient-deficient conditions and the presence of antibodies to xenobiotic benzo[a]pyrene compared to a group of 50 women who did not receive preparation before the onset of pregnancy. Repeated non-developing pregnancy in the group without pregravid preparation was recorded 3 times more often. In children born to women after pregravid preparation in the early neonatal period, posthypoxic CNS lesions were significantly less likely to be recorded (21.9% and 65.2%, $p=0.0001$) and there were less diseases that required the second stage of treatment (17.1% and 63.0%, $p<0.0001$).

Conclusion: pathogenetically substantiated pregravid preparation of women with the sporadic case of non-developing pregnancy allows to improve the prognosis of gestation and reduce the frequency of perinatal complications.

Keywords: non-developing pregnancy, sporadic miscarriage, pregravid preparation.

Спорадическая потеря беременности определяется как потеря беременности, возникающая случайным образом на протяжении репродуктивного периода жизни женщины. Отсутствие реабилитации и прегравидарной подготовки приводит в каждом втором случае к повторным потерям беременности, а в 27,4% наблюдений отмечается три и более эпизода невынашивания [1].

Прегравидарная подготовка – это комплекс профилактических мероприятий, направленных на минимизацию рисков при реализации репродуктивной функции конкретной супружеской пары [2]. Главной задачей такого рода подготовки является коррекция имеющихся нарушений здоровья родителей с целью того, чтобы пара вступила в гестационный период в наилучшем состоянии здоровья и полной психологической готовности.

Цель исследования: оценить особенности течения и исхода гестации у женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беремен-

ности после проведения патогенетически обоснованной прегравидарной подготовки.

Материалы и методы

Выполнен анализ течения и исхода беременности у 92 женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в анамнезе в возрасте от 19 до 44 лет. На этапе прегравидарного обследования у этих пациенток были выявлены нарушения нутриентного статуса, а именно, дефицит ионов магния ($0,74\pm 0,36$ ммоль/л) и меди ($4,57\pm 5,77$ мкмоль/л) в сравнении с контрольной группой женщин без репродуктивных потерь (концентрация ионов магния – $0,89\pm 0,22$ ммоль/л, $p=0,047$; концентрация ионов меди – $6,57\pm 7,28$ мкмоль/л, $p=0,172$) [3]. Также в ходе обследования на прегравидарном этапе выявлены существенные различия в уровне антител IgG к бензо[а]пирену у пациенток со спорадическим случаем неразвивающейся беременности ($11,76\pm 6,09$ УЕ) в сравнении с пока-

зателями женщин без репродуктивных потерь ($8,77 \pm 4,65$ УЕ, $p=0,047$).

Женщины с неразвивающейся беременностью были разделены на две группы в зависимости от проведенных прегравидарных мероприятий с учетом выявленных нарушений. I группу составили 42 пациентки, получившие прегравидарную подготовку в соответствии с выявленными нарушениями в полном объеме. Во II группу вошли 50 женщин, беременность у которых наступила без проведения патогенетически обоснованной подготовки вследствие отсутствия прегравидарного обследования или отказа от подготовки в полном объеме по различным причинам.

Планируемая прегравидарная подготовка была индивидуальной и включала коррекцию выявленных нарушений: санацию очагов инфекции, лечение соматических заболеваний. Согласно клиническим рекомендациям «Неразвивающаяся беременность» (2015), во вторую фазу менструального цикла и в первом триместре беременности проводилась терапия препаратами прогестерона [4]. В соответствии с выявленными отклонениями нутриентного статуса, пациентки получали дотацию мультивитаминовых препаратов, содержащих активные формы фолатов. Учитывая результаты исследования уровня антител ко ксенобиотику бензо[а]пирену, женщинам было рекомендовано с прегравидарного этапа и в период беременности рациональное питание с исключением жиров и копченостей, отказ от курения (пассивного и активного), пребывание в местностях с «чистым» воздухом. При выявлении отклонений в лабораторных тестах системы гемостаза пациентки были консультированы гематологом и получали лечение в соответствии с установленными нарушениями. Наступление беременности планировалось не ранее чем через 3 месяца после начала прегравидарной подготовки.

Средний возраст беременных I группы составил $32,1 \pm 4,2$ года, II группы – $30,7 \pm 5,8$ года ($p=0,344$). Первородящими были 10 женщин I группы (24,4%) и 9 пациенток II группы (19,6%, $p=0,779$). Анамнез, отягощенный искусственными абортными, имели 10 пациенток I группы (24,4%) и 16 женщин II группы (34,8%, $p=0,41$). Рубец на матке после операции кесарева сечения имелся у 11 женщин I группы (26,8%) и 21 пациентки II группы (45,7%, $p=0,109$).

Анализ соматической отягощенности показал практически одинаковую частоту хронических инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей (21,9% и 26,1%, $p=0,837$), прегравидарного ожирения (17,1% и 32,6%, $p=0,158$) и хронической артериальной гипертензии (7,3% и 6,5%, $p=0,781$) у женщин сравниваемых групп.

Всем беременным проведено обследование в соответствии с нормативными стандартами диспансеризации (приказ МЗ РФ № 572-н от 01.11.2012 г.). После завершения беременности выполнен анализ медицинской документации: индивидуальной карты беременной и родильницы ф. № 111(у), обменной карты ф. № 113(у), истории родов ф. № 096(у), истории развития новорожденного ф. 097(у).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы MedCalc 9.1.0.1. Результаты работы представлены в виде значений M (средняя арифметическая величина) $\pm \sigma$ (среднее квадратичное отклонение). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $\leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В I группе пациенток в одном случае (2,4%) возникла повторная неразвивающаяся беременность в раннем сроке по типу анэмбрионии, тогда как во II группе данное осложнение зарегистрировано в 3 раза чаще (у 4 женщин, что составляет 8,0%, $p=0,473$). При сравнительном анализе течения гестационного процесса в группах сравнения установлен сопоставимый удельный вес угрожающих абортов (24,4% и 26,1%, $p=0,948$) и угрожающих преждевременных родов (31,7% и 45,7%, $p=0,265$). Анемия осложняла течение беременности у 36,6% женщин I группы и 41,3% пациенток II группы ($p=0,819$). Гестационный сахарный диабет зарегистрирован у 9,8% беременных I группы и у 15,2% пациенток II группы ($p=0,665$), существенных различий в удельном весе гестационной артериальной гипертензии также не установлено (у 12,2% и 15,2%, $p=0,925$). Беременность завершилась преждевременными родами у 3 женщин I группы (7,3%) и у 9 пациенток II группы (19,6%, $p=0,177$). Путем кесарева сечения были родоразрешены 14 женщин I группы (34,1%) и 20 беременных II группы (43,5%, $p=0,499$).

При оценке состояния фетоплацентарной системы был выявлен ряд особенностей в зависимости от прегравидарной подготовки пациенток. Гемодинамические нарушения в системе «мать–плацента–плод» по результатам доплерометрии при антенатальном обследовании значительно чаще имели место во II группе (у 24 женщин, что составляет 52,2%) в сравнении с I группой (у 11 беременных, что составляет 26,8%, $p=0,028$). Задержка роста плода при проведении антенатального ультразвукового исследования регистрировалась только в группе пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе, не получивших прегравидарную подготовку в полном объеме (у 6 беременных, что составляет 13,0%, $p=0,049$).

Все дети матерей обеих групп родились живыми, случаев перинатальной смертности

не было. В то же время, перинатальные исходы у матерей, получавших прегравидарную подготовку, были существенно лучше. Антропометрические показатели доношенных детей I группы существенно отличались от параметров детей группы сравнения: средняя масса тела была выше и составила 3641,2±488,9 г (во II группе – 3283,8±574,9 г, $p=0,005$), средняя длина тела – 52,9±2,8 см и 51,5±2,3 см ($p=0,014$). Задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу I-II ст. регистрировалась только у новорожденных, матери которых не получали патогенетически обоснованную прегравидарную подготовку (10,9%, $p=0,086$).

Оценку по шкале Апгар 6 баллов и менее имели 6 детей I группы (14,6%) и 18 новорожденных II группы (39,1%, $p=0,021$). Среднее значение оценки по шкале Апгар в I группе составило 6,9±0,5 балла, во II группе – 6,4±0,9 балла ($p=0,004$). В раннем неонатальном периоде у детей, рожденных матерями, не получавшими патогенетически обоснованную прегравидарную подготовку, чаще регистрировались постгипоксические поражения центральной нервной системы: в I группе – у 9 детей, что составляет 21,9%, во II группе – у 30 детей, т.е. 65,2% ($p=0,0001$). Следует отметить, что во II группе преобладали расстройства средней степени тяжести (52,2%, в I группе – 12,2%, $p=0,0002$). Респираторные нарушения с дыхательной недостаточностью наблюдались у 7 детей (17,1%) от матерей с прегравидарной подготовкой и у 17 детей (36,9%) группы сравнения ($p=0,068$). У детей, рожденных женщинами после проведения прегравидарной подготовки, значительно реже имели место заболевания, потребовавшие перевода на второй этап лечения (17,1% и 63,0%, $p<0,0001$).

Проведенное исследование позволяет предположить, что высокая частота гестационных и перинатальных осложнений у пациенток II группы явилась закономерным следствием отсутствия коррекции прегравидарных нарушений.

Заключение

Проведение патогенетически обоснованной прегравидарной подготовки у женщин со спорадическим случаем неразвивающейся беременности позволяет улучшить прогноз вынашивания беременности, снизить частоту гестационных и перинатальных осложнений и оптимизировать исходы беременности для новорожденных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Селихова М.С., Дмитриенко Г.В., Кузнецова О.А., Вдовин С.В. Неразвивающаяся бере-

менность: как избежать потерь в будущем? *Вестник новых медицинских технологий*. 2012. 2: 303.

2. Радзинский В.Е. и др. *Прегравидарная подготовка: клинический протокол*. Москва: Редакция журнала StatusPraesens; 2016: 80.

3. Игитова М.Б., Кореновский Ю.В., Сафарова Г.А., Жарикова Г.В., Филиппова О.В., Пьянкова И.В. Нутриентный статус женщин с неразвивающейся беременностью. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18(6): 46-50.

4. Радзинский В.Е. и др. *Неразвивающаяся беременность*. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины). Москва: Редакция журнала StatusPraesens; 2015:48.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Сафарова Гюлай Агамуса кызы, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: +79059289970.

E-mail: giulai@yandex.ru

Информация об авторах

Игитова Марина Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 542360.

E-mail: igitova-2011@mail.ru

Гуревич Наталья Леонидовна, ассистент кафедры педиатрии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656019, г. Барнаул, ул. Попова, 29.

Тел.: (3852) 542359.

E-mail: reinarlis@mail.ru

Черкасова Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656019, г. Барнаул, ул. Попова, 29.

Тел.: (3852) 542346.

E-mail: tanechka.cherkasova.2013@mail.ru

Поленок Елена Геннадьевна, к.фарм.н., заведующая лабораторией иммунохимии Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово.

650065, г. Кемерово, Ленинградский пр., 10.

Тел.: (3842) 575079.

E-mail: egpolenok@mail.ru

ИСТОРИЧЕСКАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ПАРАДИГМЫ ЭКЛАМПСИИ/ ПРЕЭКЛАМПСИИ

¹Алтайский краевой клинический перинатальный центр, г. Барнаул

²Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

⁴Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева, г. Санкт-Петербург

Щеклеина К.В.¹, Терехина В.Ю.², Кобчикова А.В.^{3,4}

Эклампсия/преэклампсия продолжает оставаться до конца не распознанным, патологическим состоянием гестации, определяющим показатели перинатальной/материнской заболеваемости/смертности, занимая до настоящего времени 3 место в их структуре. В настоящем обзоре рассматриваются основные исторические шаги эволюции в понимании эклампсии/преэклампсии – «странной» болезни человечества, связанной с репродукцией. Представлены этапы описания, определения и понимания «болезни теорий». Основное внимание уделяется имеющейся в свободном доступе информации о роли биологических маркеров и балансе модуляторов гемостатических реакций, специфичных для данной патологии. Определение роли биологически активных факторов в патогенезе развития преэклампсии может способствовать не только углублению знаний о патогенезе данной патологии, но и предполагает поиск лекарственных препаратов, обладающих возможностью таргетного воздействия на специфичные маркеры ПЭ.

Ключевые слова: эклампсия, преэклампсия, биологические маркеры, тканевой фактор.

Eclampsia/preeclampsia continues to be not completely recognized, pathological condition of gestation determining perinatal/maternal morbidity/mortality, occupying the 3rd place in their structure up to the present time. This review examines the major historical steps of evolution in understanding eclampsia/preeclampsia: the “strange” disease of humanity associated with reproduction. The stages of description, definition, and understanding of the “disease of theories” are presented. The focus is on freely available information on the role of biological markers and the balance of modulators of hemostatic reactions specific to this pathology. Determination of the role of biologically active factors in the pathogenesis of the development of preeclampsia can contribute not only to the deepening of knowledge about the pathogenesis of this pathology, but also involves the search for drugs that have the ability to target specific PE markers.

Keywords: eclampsia, preeclampsia, biological markers, tissue factor.

Эклампсия (вместе с эпилепсией) была первой болезнью, описанной с момента появления письменности у человечества более 5000 лет назад [1]. Термин преэклампсия (ПЭ) появился в 20 веке, когда в 1916 г. P. Zweifel описал ПЭ как «болезнь теорий», симптомы которой связаны с беременностью [2]. До настоящего времени единственным методом лечения ПЭ является извлечение плода и, определенно, плаценты [3]. В настоящем обзоре мы предлагаем рассмотреть основные этапы эволюции в понимании патогенеза эклампсии/ПЭ и, возможно, ее прогнозирования.

Эклампсия – «историческая» болезнь (более 5000 лет назад)

Эклампсия – настолько запоминающееся состояние, что элементы ее описания сохранились со времен существования письменности (3000 г. до н.э.) со всех частей света: Индия (Veda/Sushruta), Китай (Wang Dui Me), Африка (египетские папирусы), Евро-

па (Hippocrates/Galen). Эклампсия пугала наших предков: выраженные мышечные сокращения и судороги, сильное беспокойство, необычные движения головы и глаз, изменение формы рта, потеря сознания и полная амнезия после случая – расценивались во всех цивилизациях как попытки вторжения злого духа/дьявола.

Эклампсия чаще преследовала первобеременных, очень молодых (по современным меркам, подростков) женщин, с риском смерти матери примерно в трети случаев. В конце 17-го века Maugiseau (1694) заметил, что развитию эклампсии более подвержены первобеременные женщины, в отличие от многорожавших. «Самая древняя человеческая мать», когда-либо найденная палеантропологами – похороненная беременная 20-летняя женщина, умершая, возможно, от эклампсии в сроке гестации 32 недели, датирована 28000 годом до н.э. [4]. В середине 18-го века Bossier de Sauvage (1739) предложил термин «эклампсия», отдифференцировав его от эпилепсии [5].

Появление понятий «токсемия» и «пре-эклампсия». Открытие протеинурии (1840–1843 гг.)

Эра фаталистического представления об эклампсии как о внезапном и непрогнозируемом осложнении беременности закончилась в середине XIX-го века открытием протеинурии. Француз Pierre Rayer в 1840 г. описал наличие протеинурии у женщин с эклампсией [6]. Позже, в 1843 г., британский врач J.C.W. Lever опубликовал работу, где предположил возможность прогнозирования судорожного синдрома по наличию у беременной протеинурии и ее купирования после родоразрешения, тем самым отделив понятие «эклампсия» от болезни почек [7]. Учитывая, что у 2/3 женщин с протеинурией требовалось наличие дополнительных клинических факторов для развития судорог, появились термин «токсемия» и концепция «пре-эклампсии». Ирландский врач R. Johns в 1843 г. описал ряд симптомов у женщин с протеинурией, которые приводили к развитию эклампсии [8]. Интересно отметить, что эти симптомы встречаются во всех современных учебниках для акушеров-гинекологов: головная боль, временные нарушения зрения, интенсивная боль в эпигастрии [9].

Открытие гипертензии (1897–1903 гг.)

После открытия в 1896 г. молодым итальянским врачом Riva Rossi возможности измерения кровяного давления с помощью надувной нарукавной манжеты, метод прочно вошел в клиническую врачебную практику. Впервые документально зафиксировал гипертензию при эклампсии в 1897 г. N. Vaquez во Франции [10], что в 1903 г. подтвердили исследователи Cook и Briggs в США [11]. Пришло понимание того, что эклампсия является всего лишь вершиной айсберга: около 10% всех беременностей осложняются обратимыми гипертензивными расстройствами, из которых 3% развиваются по сценарию преэклампсии (протеинурии), и, в конечном итоге, без медицинского вмешательства 1% таких беременностей заканчивается эклампсией.

XX век ознаменовался многочисленными всесторонними исследованиями эпидемиологии и патогенеза гипертензивных расстройств во время беременности и написанием большого числа фундаментальных научных трудов о преэклампсии/эклампсии под общим девизом: ПЭ болезнь первобеременных женщин [12].

Концепция «двойной волны» инвазии цитотрофобласта и ее неполноценность при ПЭ (1970 г.)

В начале 70-х годов XX века I.A. Brosens описал, что инвазия цитотрофобласта у человека, в отличие от других млекопитающих, происхо-

дит в значительно более глубокие слои и затрагивает миометральный сегмент спиральных артерий [13]. Многоступенчатый процесс инвазии цитотрофобласта продолжается до 14–16 недели гестации, в отличие от других млекопитающих, у которых процесс инвазии заканчивается в течение двух недель с момента имплантации. В 2008 г. I.A. Brosens и R. Pijnenborg предложили концепцию «двойной волны» [14], при этом указав, что у женщин с ПЭ нарушается процесс второй волны инвазии трофобласта, и как результат – недостаточная глубина внедрения в слои миометрия. Данное открытие позволило разобраться в 2 фактах: во-первых, почему эклампсия/ПЭ сутобо человеческая болезнь, а во-вторых, появилось логичное объяснение наличия гипертензии. Как известно, адекватный приток материнской крови к плаценте зависит от двух факторов: числа спиральных артерий, сообщающихся с интервиллезным пространством, и глубины инвазии цитотрофобласта. Патологическая плацентация характеризуется большим числом спиральных артерий, но отсутствием или недостаточностью их гестационной трансформации. Показано, что у пациенток с ПЭ определяется увеличение числа спиральных артерий с нарушением или отсутствием их гестационного ремоделирования и патологическое отложение фибрина. Преимущественно патологический процесс локализуется в миометральных сегментах спиральных артерий [15]. Таким образом, повышенное кровяное давление у матери может быть компенсаторным механизмом для обеспечения доставки необходимого количества питательных веществ эмбриону/плоду через дефектно внедренную плаценту.

«Отцовский вклад» в развитие ПЭ, или иммунологическая теория (1970–1990-е гг.)

В 1970 г. D. Ikedife из Нигерии провел эпидемиологическое исследование эклампсии и сделал выводы, что ПЭ/эклампсией часто страдали повторнобеременные женщины и, что еще более важно, 2/3 этих пациенток сменили партнеров. Такая же пропорция (2/3) смены партнеров среди женщин с эклампсией была описана несколько позже P.Y. Robillard в Гуадалупе [16]. Представленные наблюдения бросили вызов догме: ПЭ – болезнь только первобеременных женщин, и сподвигли исследователей на изучение связи ПЭ и иммунологии. Некоторые главные достижения иммунологии в репродуктологии суммированы в таблице 1.

Эндотелиальная дисфункция – основное звено патогенеза преэклампсии/ эклампсии (1980-е гг.)

За это десятилетие было показано, что гипертензия и полисистемность поражения ор-

ганов при ПЭ объединены одним фактором – дисфункцией эндотелия. Специализированные эндотелиальные клетки в почках (гломерулоэндотелиоциты), клетки Купфера в печени (при HELLP-синдроме) и эндотелиоциты гематоэнцефалического барьера (экламптические судороги) при развитии ПЭ становятся точками-мишенями, определяя клинические варианты течения ПЭ. Выводы о системной дисфункции эндотелиальных клеток увековечили имена Джеймса Робертса, Роберта Тейлора, Кристофера Редмана и других в истории понимания патогенеза ПЭ [18]. Обозначенная проблема дисфункции эндотелия привела исследователей к пониманию ПЭ (по крайней мере, ПЭ с ранним началом и задержкой роста плода) как двухэтапной болезни [19]. Был сделан вывод, что нарушение инвазии трофобласта во время первых беременностей не имеет никакого отношения к ПЭ с более поздним началом при дисфункции эндотелиальных клеток [20].

Выделение плацентарной (ранней) и материнской (поздней) ПЭ (конец 1990-х)

Концепция различных фенотипов ПЭ, возникшая в конце XX века [21], получила свое даль-

нейшее развитие в 2013 г. в работе J.M. Roberts [22]. Ранняя плацентарная ПЭ (<34 недели) и поздняя материнская ПЭ (≥34 недели) имеют совершенно разные исходы по уровню неонатальной заболеваемости и смертности, а также по уровню числа случаев развития задержки роста плода (ЗРП) [23]. ПЭ с ранним началом, в отличие от поздней, обычно сопровождается ишемическими нарушениями в плаценте за счет нарушенной инвазии цитотрофобласта и формированием ЗРП. Поздняя же ассоциируется с низкоградиентным хроническим воспалением, более высоким индексом массы тела беременной женщины и инсулинорезистентностью. Эти различия между фенотипами ПЭ позволили сделать важный эпидемиологический вывод о преобладании (до 90%) в развитых странах позднего фенотипа ПЭ, в отличие от развивающихся стран, где доля ранней ПЭ достигает 30% [24]. Другими словами, относительно высокий уровень плацентарной ПЭ в развивающихся странах представляет огромную эпидемиологическую проблему относительно материнской и неонатальной заболеваемости и смертности.

Таблица 1

Наиболее важные достижения иммунологии в исследовании ПЭ [17]

Год открытия	Суть открытия
1990-е	Отсутствие HLA-G при ПЭ
1990-е	Роль цитокинов (парадигма Th1/Th2)
1998	Иммунологическая роль семенной жидкости (TGF b)
2000-2004	Основная роль НК клеток (имплантация и ангиогенез)
2006	Нарушение регуляции ангиогенных факторов активацией системы комплемента
2007	Влияние гипергликозилированного HCG на глубину инвазии трофобласта
2008	Иммунологическая анималистическая модель ПЭ
2010-е	Основная роль клеток T Reg

Высокоспецифичные маркеры ранней и поздней ПЭ (конец XX – начало XXI века)

Принимая во внимание факт различных патогенетических механизмов развития плацентарной и материнской ПЭ, а также понимание и принятие «двухволновой концепции» инвазии цитотрофобласта, взгляд современных исследований направлен на изучение биологических маркеров и их взаимодействия на этапе становления плаценты, включая исследование стероидных гормонов, факторов роста (VEGF, PlGF), цитокинов (IL6, IL10, IL11, ФНО-α), молекул адгезии (L-селектин и E-кадгерин), матриксных металлопротеиназ (MMPs) и модуляторов системы гемостаза (тромбин, TF, PAI-1 и t-PA). Схематично можно выделить 3 неоднозначных вектора поиска решений:

1. Специфического маркера развития ПЭ не существует.

В своем обзоре J. Roberts (2013) пришел к выводу, что специфического маркера в плазме крови беременной как на доклинической стадии, так и при реализации ПЭ/эклампсии не существует, и привел обоснованные аргументы [25].

2. Существует множество биологических маркеров развития ПЭ.

Огромный шаг вперед в понимании патогенеза ПЭ был сделан группой исследователей, которые в 2004 г. опубликовали работу о роли дисбаланса ангиогенных факторов, таких как плацентарный фактор роста (PlGF, от англ. placental growth factor), эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF от англ. vascular endothelial

growth factor), и факторов, препятствующих ангиогенезу, таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1 – soluble fms-like tyrosine kinase) [26]. Как известно, повышенный синтез растворимой sFlt-1 приводит к патологическому связыванию VEGF и PlGF. В результате белки не способны выполнять ангиогенную функцию и поддерживать эндотелиальный гемостаз, определяя состояние тяжелой преэклампсии. При беременностях, осложненных ПЭ, уровень PlGF в сыворотке достоверно снижен, а отклонения показателей MOM (multiple of median, кратное медианы) от нормальных более значимы на раннем, чем на позднем сроке гестации, вследствие чего результативность определения уровня PlGF в сыворотке выше для ранней ПЭ, чем для поздней [27].

Группой авторов из Италии (2017) *in vitro* была исследована экспрессия гена и цитокинового медиатора воспаления (HMGB1) и белка RAGE плацентами у женщин с ПЭ по сравнению с плацентами при физиологическом течении беременности. Показано, что у пациенток с ПЭ ось HMGB1/RAGE в плаценте человека смещена в сторону воспалительного ответа и сопровождается повышенной экспрессией IL-6 и TNF- α [28].

Несколько позже (2019) найден еще один чувствительный маркер ПЭ, молекула инозитола фосфогликана Р-тип (IPG-P), который обнаруживается в моче пациенток за 2–4 недели до клинического начала ПЭ и может быть использован как скрининг-тест на ПЭ [29].

3. Модуляторы системы гемостаза – дополнительные маркеры развития ПЭ.

Период беременности связан со значительным прокоагулянтным сдвигом баланса системы гемостаза. Физиологические изменения коагуляционных свойств крови во время беременности являются адаптивными механизмами, направленными на предотвращение кровотечения во время имплантации цитотрофобласта, обеспечение ламинарного тока крови в межворсинчатом пространстве, а также на предотвращение массивного кровотечения во время родов. Патологический сдвиг гемостатического баланса определяет не только риск развития тромботических событий во время беременности, но и может стать причиной нарушения перфузии на уровне плаценты [30]. Изменения в гемостатической системе материнского кровообращения в первую очередь касаются активации тромбоцитов и факторов коагуляции. Ключевая роль в их инициации принадлежит повышенному образованию тромбина. Увеличение тромбинообразования может быть связано с кровоизлиянием в децидуальную оболочку с последующим образованием ретроплацентарной гематомы; с внутриамниотической инфекцией, которая может привести к дециду-

альному кровотечению и усилению системного воспалительного ответа матери. Последний, в свою очередь, может стимулировать синтез и высвобождение тканевого фактора моноцитами. Тканевой фактор (TF от англ. tissue factor), также называемый фактором III, представляет собой трансмембранный гликопротеин, является неотъемлемой частью клеточных стенок в различных тканях и вырабатывается при нарушении целостности клеточной стенки. TF может быть обнаружен на поверхности активированных эндотелиальных клеток, лейкоцитов и тромбоцитов [31]. Отдельные органы экспрессируют разное количество TF. Наибольшая экспрессия встречается в мозге (астроцитах), плаценте (клетках трофобласта) и легких (альвеолах) [32].

Тканевой фактор является ключевым продуктом свертывания крови во всех тканях; высокий уровень экспрессии TF в плаценте обеспечивает дополнительную гемостатическую защиту в период гестации и родов [33]. Определено, что гиперэкспрессия TF с последующим сдвигом гемостатического равновесия в сторону гиперкоагуляции наблюдается у беременных при реализации ПЭ [34]. Кроме того, при связывании TF с фактором VII на поверхности клеток реализуется целый ряд биологических эффектов, таких как синтез цитокинов, молекул адгезии и факторов роста. Данные продукты играют ключевую роль в патогенетическом механизме развития ПЭ, а именно процессе воспаления, ангиогенезе и апоптозе [35]. Активация TF осуществляется двумя патогенетическими механизмами, которые усиливают друг друга: активация тромбоцитов и воспаление [31]. Продукты активации TF – факторы IIa, VIIa и Xa – вызывают дальнейшую гиперэкспрессию тканевого фактора, которая замыкает порочный круг: тромбоз – воспаление – тромбоз [36].

TF подавляется специфическим ингибитором, ингибитором пути тканевого фактора (TFPI от английского tissue factor pathway inhibitor), который до 80% синтезируется и экспрессируется эндотелиальными клетками и тромбоцитами [37]. TFPI предотвращает чрезмерное образование тромбина путем связывания активированного фактора X [38]. Несмотря на очевидную роль отношения TF/TFPI в патогенезе ПЭ, результаты многих исследований неоднозначны и часто противоречивы. В одних исследованиях описывались повышенные уровни TF в плазме при ПЭ по сравнению с нормальной беременностью [39], а в других неизменные [40]. По данным этих же исследований, уровень TFPI в плазме был неизменным [41], повышенным [42] или даже пониженным [43]. Действительно, пациенты с сосудистыми осложнениями беременности (ПЭ/эклампсия, отслойка плаценты, ЗРП и гибель плода) имеют более низкую кон-

центрацию общего TFPI в плаценте, чем женщины с неосложненной беременностью [44], что может быть связано со сниженным плацентарным образованием TFPI [45]. Противоречивые литературные данные, возможно, указывают на то, что стоит оценивать не столько отдельно концентрацию TF и TFPI, сколько общий баланс между факторами свертывания крови и их ингибиторами. Так, например, в работе S.A. Mastrolia и соавт. (2014) показано более низкое соотношение TF/TFPI у беременных с ПЭ, несмотря на увеличение срединной концентрации TFPI в плазме у этих пациенток [46]. Эти наблюдения показывают, что внимание должно быть сосредоточено не только на факторах коагуляции, но и на их ингибиторах, поскольку дисбаланс между ними способствует сверженерации тромбина, которая может быть ведущей в патофизиологии ПЭ.

Возможности вторичной профилактики ПЭ (начало XXI века)

В большей степени изучено применение низких доз аспирина для профилактики ПЭ в группах высокого риска. Наиболее масштабное международное мультицентровое исследование ASPRE (Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention) проведено в 2017 г. Стратификация пациенток в группу высокого риска развития ПЭ основывалась на рутинном скрининге преждевременной ПЭ в сроке гестации 11–13 недель в соответствии с алгоритмом FMF (The Fetal Medicine Foundation) – анализировались и учитывались конституциональные материнские характеристики и биомаркеры у 27000 женщин с одноплодной беременностью. В группе высокого риска часть пациенток с 11–14 до 36 недель беременности получали аспирин (150 мг в день), другие – плацебо. По результатам исследования, применение аспирина ассоциировалось с достоверным снижением частоты возникновения материнской ПЭ на 62% и снижением частоты возникновения плацентарной ПЭ на сроке <34 недель на 82%. Также определена неэффективность профилактики ПЭ аспирином у пациенток с фоновой хронической гипертензией [47].

Заключение

Несмотря на значительные достижения в познании и расшифровке отдельных патогенетических механизмов развития преэклампсии, «болезнь теорий» продолжает оставаться патологическим состоянием гестации, определяющим показатели перинатальной/материнской заболеваемости/смертности. На современном этапе понимание роли биологически активных факторов в патогенезе развития ПЭ предполагает поиск лекарственных препаратов, облада-

ющих возможностью таргетного воздействия на специфичные маркеры ПЭ, что позволило бы отсрочить момент досрочного родоразрешения на максимально возможный по длительности срок в интересах плода, особенно при ранней ПЭ.

Источник финансирования

Исследование выполнено при поддержке гранта Ректора Алтайского государственного медицинского университета от 19.12.2019 г. по проекту «Роль плаценты в активации гемостатических реакций при развитии плацентарно-ассоциированных осложнений».

Участие авторов

Щеклеина К.В. – поиск первоисточников, обработка материала, написание текста.

Терехина В.Ю. – поиск первоисточников, систематизация материала, написание текста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36(1):56-59.
2. Zweifel P. Eklampsie. In: Dederlein A. (Ed.) *Handbuch Der Geburtshilfe.* Bergman; 1916: 672–723. <https://doi.org/10.1159 / 000354200>
3. Roberts J.M., Bell M.J. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J. Reprod. Immunol.* 2013; 99:1-9 <https://doi.org/10.1016/j.jri.2013.05.003>
4. Robillard P.Y., Scioscia M., Coppola D. La Donna di Ostuni, a case of eclampsia 28,000 years ago. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2017; 24: 1–4. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1312333>
5. Bell M.J. A historical overview of preeclampsia-eclampsia. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* 2010; 39 (5): 510–518. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2010.01172.x>
6. Rayer P.E. (Ed.) *Traité Des Maladies Des Reins Et Des Altérations De La sécrétion Urinaire.* Baillières, Paris; 1840: 1837-1841
7. Lever J. *Cases of Puerperal Convulsions with Remarks* 2. Guy's Hospital Report. London; 1843: 495–517
8. Johns R. Observations of puerperal convulsions. *Dublin J. Med. Sci.* 1843. 24 (1):101–115.
9. Bell M.J. A historical overview of preeclampsia-eclampsia. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* 2010. 39 (5):510–518. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2010.01172.x>
10. Vaquez N. De la pression artérielle dans l'éclampsie puerpérale. *Bull. Soc. Med. Hop. Paris* 1897; 119: 14
11. Lindheimer M.D., Roberts J.M., Cunnigham F.G., Chesley L. Introduction, history, controversies and definitions. In: Lindheimer J.M.,

- Roberts F.G., Cunningham F.G. (Eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Appelton and Lange, Stamford, Connecticut; 1999: 3-41. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.006>
12. Robillard P.Y., Dekker G.A., Chaouat G. et al. Preeclampsia and the 20th century: le siècle des Lumières. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:107-109.
13. Brosens I.A., Robertson W.B., Dixon H.G. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet. Gynecol. Annu*. 1972; 1: 177-191.
14. Pijnenborg R., Dixon G., Robertson W.B., Brosens I. Trophoblastic invasion of human deciduas from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta*. 1980; 1 (1): 3-19. [https://doi.org/10.1016/S0143-4004\(80\)80012-9](https://doi.org/10.1016/S0143-4004(80)80012-9)
15. Espitia O., Fouassier M. Thrombin generation test. *Rev Med Interne*. 2015; 36(10): 690-693. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.04.013>
16. Robillard P.Y., Hulsey T.C., Périanin J. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet*. 1994; 344: 973-975. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91638-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91638-1)
17. Redman C.W., Sargent I.L. Immunology of pre-eclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2010; 63 (6): 534-543. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00831.x>
18. Roberts J.M., Taylor R.N., Musci T.J. et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1989; 161: 1200-1204. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90665-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90665-0)
19. Redman C.W., Sargent I.L. The pathogenesis of pre-eclampsia. *Gynecol. Obstet Fertil*. 2001. 29 (7-8): 518-522. [https://doi.org/10.1016/S1297-9589\(01\)00180-1](https://doi.org/10.1016/S1297-9589(01)00180-1)
20. Redman C.W., Sacks G.P., Sargent I.L. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1999; 180 (2): 499-506. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70239-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70239-5)
21. Redman C.W., Sargent I.L. The pathogenesis of pre-eclampsia. *Gynecol. Obstet Fertil*. 2001; 29 (7-8): 518-522. [https://doi.org/10.1016/S1297-9589\(01\)00180-1](https://doi.org/10.1016/S1297-9589(01)00180-1)
22. Roberts J.M., Bell M.J. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J. Reprod. Immunol*. 2013; 99: 1-99. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2013.05.003>
23. Kho E.M., McCowan L.M., North R.A.; SCOPE Consortium. Duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small For gestational age perinatal outcomes. *J. Reprod. Immunol*. 2009; 82 (1): 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.04.011>
24. Robillard P.Y., Dekker G., Iacobelli S., Chaouat G. An essay of reflection: why does preeclampsia exist in humans, and why are there such huge geographical differences in epidemiology? *J. Reprod. Immunol*. 2016; 114: 44-47. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.07.001>
25. Roberts J.M., Bell M.J. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J. Reprod. Immunol*. 2013; 99: 1-99. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2013.05.003>
26. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med*. 2004; 350 (7): 672-683.
27. Schmidt M., Dogan C., Birdir C. et al. Placental growth factor: a predictive marker for preeclampsia? *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 2009;49(2):94-9. doi: 10.1159/000197908
28. Zenerino C., Nuzzo A.M., Giuffrida D., Biolcati M. The HMGB1/RAGE Pro-Inflammatory Axis in the Human Placenta: Modulating Effect of Low Molecular Weight Heparin. *Molecules*. 2017; 22(11). <https://doi.org/10.3390/molecules22111997>
29. Scioscia M., Noventa M., Cavallin F. Exploring strengths and limits of urinary D-chiro inositol phosphoglycans (IPG-P) as a screening test for preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2019 Sep;134-135:21-27. doi: 10.1016/j.jri.2019.07.005
30. Момот А.П., Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Елыкомов В.А., Мамаев А.Н., Романов В.В., Фадеева Н.И., Кудинова И.Ю., Белозеров Д.Е., Трухина Д.А., Максимова Н.В., Вахлова Ж.И. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности. Методические рекомендации. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018; 3.
31. Chu A.J. Tissue Factor, Blood Coagulation, and Beyond: An Overview. *International Journal of Inflammation*. 2011; Article ID 367284. <https://doi.org/10.4061/2011/367284>
32. Osterud B., Bjorklid E. Sources of tissue factor. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2006;32(1):11-23. DOI: 10.1055 / s-2006-933336
33. Mackman N. Role of Tissue Factor in Haemostasis, Thrombosis, and Vascular Development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24:1015-1022. DOI: 10.1161 / 01.ATV.0000130465.23430.74
34. Marmur J.D., Thiruvikraman S.V., Fyfe B.S., Guha A., Sharma S.K., Ambrose J.A., Fallon J.T., Nemerson Y., Taubman M.B. Identification of active tissue factor in human coronary atheroma. *Circulation*. 1996;94:1226-1232.
35. Belting M., Ahamed J., Ruf W. Signaling of the tissue factor coagulation pathway in angiogenesis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1545-1550. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000171155.05809.bf>
36. Chen D., Riesbeck K., McVey J.H., Kemball-Cook G., Tuddenham E.G., Lechler R.I., Dorling A. Human thrombin and FXa mediate porcine endothelial cell activation; modulation by expression of TFPI-CD4 and hirudin-CD4 fusion proteins. *Xenotransplantation*. 2001;8(4):258-265.

37. Sandset P.M. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) – an update. *Haemostasis*. 1996; 26:154-165. DOI: 10.1159 / 000217293

38. Broze Jr G.J. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost*. 1995;74:90-93.

39. Di Paolo S., Volpe P., Grandaliano G. Increased placental expression of tissue factor is associated with abnormal uterine and umbilical Doppler waveforms in severe preeclampsia with fetal growth restriction. *J Nephrol*. 2003;16:650-657. doi:10.1016/j.ajog.2005.10.813

40. Dusse L.M., Carvalho M.G., Getliffe K., Voegeli D., Cooper A.J., Lwaleed B.A. Total plasma tissue factor pathway inhibitor levels in pre-eclampsia. *Clin Chim Acta*. 2008;388:230-232. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.10.029>

41. Rousseau A., Favier R., Van Dreden P. Elevated circulating soluble thrombomodulin activity, tissue factor activity and circulating procoagulant phospholipids: new and useful markers for pre-eclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146:46-49. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.06.001>

42. Erez O., Romero R., Hoppensteadt D., Than N.G. Tissue factor and its natural inhibitor in pre-eclampsia and SGA. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21:855-869. DOI : 10.1080 / 14767050802361872

43. Teng Y., Jiang R., Lin Q., Ding C., Ye Z. The relationship between plasma and placental tissue factor, and tissue factor pathway inhibitors in severe pre-eclampsia patients. *Thromb Res*. 2010;.126:.e41-5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.02.012>

44. Xiong Y., Zhou Q., Jiang F., Zhou S., Lou Y., Guo Q., Liang W., Kong D., Ma D., Li X. Changes of plasma and placental tissue factor pathway inhibitor-2 in women with preeclampsia and normal pregnancy. *Thrombosis Research*. 2010. 125:e317–e322. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.02.017>.

45. Abdel Gader A.M., Al-Mishari A.A., Awadalla S.A., Buyuomi N.M., Khashoggi T., Al-Hakeem M. Total and free tissue factor pathway

inhibitor in pregnancy hypertension. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2006. 95:248–253. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.07.014>.

46. Mastrolia S.A., Mazor M., Loverro G., Klaitman V., Erez O. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. *Peer J*. 2014;2:e653. doi: 10.7717 / peerj.653

47. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C., O’Gorman N. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017. DOI: 10.1056 / NEJMoa1704559

Контактная информация

Автор, ответственный за переписку: Щеклеина Ксения Владимировна, врач Алтайского краевого клинического перинатального центра «ДАР», г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, ул. Фомина, 154.

Тел.: +79132131643.

E-mail: schekleinakv@gmail.com

Информация об авторах

Терехина Василиса Юрьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: +79132470008.

E-mail: vasutka_07@mail.ru

Кобчикова Анастасия Валентиновна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; заведующая женской консультацией Родильного дома № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева, г. Санкт-Петербург.

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

Тел.: (812) 3387061.

E-mail: info@1spbgmu.ru

УДК 618.3:616-089.888.19

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В 24-33 НЕДЕЛИ ГЕСТАЦИИ

1Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, г. Новокузнецк

2Институт токсикологии ФМБА, г. Санкт-Петербург

Григорьева Е.Ю.¹, Ренге Л.В.¹, Зорина В.Н.², Власенко А.Ю.¹, Лихачева В.В.¹

Цель исследования: изучить и оценить влияние основных клинических факторов на преждевременный разрыв плодных оболочек в 24–33 недели беременности.

Материалы и методы. В исследование включены 119 беременных в сроке 24–33 недели гестации: 27 женщин с целым плодным пузырем, у которых впоследствии произошли срочные роды со своевременным излитием околоплодных вод и рождением здоровых доношенных детей; 92 женщины с преждевременным разрывом плодных оболочек в 24–33 недели гестации, родившие недоношенных детей. Статистический анализ проводился с использованием логистической регрессии.

Результаты и обсуждение. В структуре соматических заболеваний основной группы беременных и группы контроля достоверно значимых различий не было, что свидетельствует об отсутствии неблагоприятного воздействия хронических заболеваний на ПРПО. Установлено, что в группе ПРПО статистически значимо выше доля женщин с ИППП в анамнезе (65% против 19%, $p < 0,001$), в частности, с *Candida albicans* (18% против 0%, $p = 0,01$) и *Chlamydia trachomatis* (14% против 0%, $p = 0,01$). Анализ детородной функции продемонстрировал следующее: группа контроля и группа ПРПО статистически значимо различаются по паритету беременности ($p = 0,001$), в частности, в группе ПРПО выше доля женщин с третьей беременностью и более (57% против 26%, $p = 0,005$) за счет меньшей доли женщин с первой беременностью (12% против 41%, $p = 0,001$). Также в группе ПРПО статистически значимо выше, чем в контроле, доля женщин с потерями беременности в анамнезе (32% против 0%, $p = 0,001$) и абортами (57% против 19%, $p = 0,001$). При анализе осложнений беременностей в группе контроля и группе ПРПО статистически значимых различий не выявлено, однако у большинства женщин с ПРПО беременность протекала на фоне угрозы преждевременных родов (49%). В группе ПРПО по сравнению с контролем на первые сутки после излития вод отмечался уровень гемоглобина 121(111;129,5) г/л против 129(121–132) ($p = 0,03$) и повышенная концентрация лейкоцитов – 13,7(8,2;17,2)×10⁹ Ед/л против 6,7(6,6–7,6)×10⁹ Ед/л ($p < 0,001$).

Заключение. ПРПО в 24–33 недели гестации ассоциирован с повышенным уровнем лейкоцитов (выше 13×10⁹ Ед/л) в сыворотке крови, с паритетом у женщины (первая, третья и более), наличием потерь беременности и абортов в анамнезе, носительством возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП).

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, паритет, ИППП.

Research objective: to study and assess the impact of major clinical factors on premature rupture of fetal membranes at 24–33 weeks of pregnancy.

Materials and methods. The study included 119 pregnant women in the period of 24–33 weeks of gestation: 27 women with a whole fetal bladder, who subsequently had an urgent birth with the timely discharge of amniotic fluid and birth of healthy full-term babies; 92 women with premature rupture of fetal membranes at 24–33 weeks of gestation, giving birth to premature babies. The statistical analysis was carried out using logistic regression.

Results and discussion. There were no significant differences in the structure of somatic diseases of the major group of pregnant women and the control group, which indicates the absence of adverse effects of chronic diseases on the PRFM. It was found that in the PRFM group, there was a statistically significantly higher proportion of women with STD in history (65% vs. 19%, $p < 0.001$), in particular, with *Candida albicans* (18% vs. 0%, $p = 0.01$) and *Chlamydia trachomatis* (14% vs. 0%, $p = 0.01$). The analysis of fertility demonstrated the following: the control group and the PRFM group differ statistically significantly in pregnancy parity ($p = 0.001$), in particular, in the PRFM group, there is a higher proportion of women with third pregnancy or more (57% vs. 26%, $p = 0.005$) due to a lower proportion of women with the first pregnancy (12% vs. 41%, $p = 0.001$). The proportion of women with history of pregnancy loss (32% vs. 0%, $p = 0.001$) and abortion (57% vs. 19%, $p = 0.001$) is also statistically significantly higher in the PRFM group than in control. In the analysis of complications of pregnancies in the control group and the PRFM group, there were no statistically significant differences, but in most women with PRFM pregnancy occurred against the background of the threat of premature birth (49%). In the PRFM group compared to the control on the first day after the fluid discharge, the level of hemoglobin 121 (111;129.5) g/L vs. 129(121–132) ($p = 0.03$) and an increased concentration of leukocytes – 13.7(8.2;17.2)×10⁹ IU/L vs. 6.7(6.6–7.6)×10⁹ IU/L ($p < 0.001$) were noted.

Conclusion. PRFM at 24–33 weeks of gestation is associated with an increased level of leukocytes (above 13×10^9 IU/L) in the blood serum, the parity in a woman (first, third and more), the presence of pregnancy losses and abortion in history, carrying the pathogens of sexually transmitted diseases (STD).

Keywords: premature rupture of fetal membranes, premature birth, parity, STD.

Актуальность проблемы значима не только в акушерстве, но и в неонатологии: околоплодные воды являются биологически активной средой, окружающей плод [1], а преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) в структуре причин преждевременных родов достигает 35–60% [2], является причиной неонатальной заболеваемости и смертности [3, 17]. По данным статистики, около миллиона преждевременно рожденных ежегодно умирают от осложнений (смертность до 28%); у 8–10% выживших детей развивается детский церебральный паралич, у 5–8% – умственная отсталость, у 3–5% – декомпенсированная гидроцефалия, у 2–3% – эпилепсия, у 3% – слепота, у 1% – тугоухость; в среднем, инвалидизация составляет около 44% [4]. Выявлена взаимосвязь ПРПО с высоким паритетом, а также преждевременными родами, привычным невынашиванием и ПРПО в анамнезе [5], у большинства женщин (88,6%) была установлена инфекционная патология влагалища и шейки матки, из них у половины был диагностирован цервицит [6, 16]. Слияние дифференцированного цитотрофобласта формирует синцитиотрофобласт, полностью обволакивающий развивающуюся плаценту и образующий эффективный барьер, селективно регулирующий газообмен, а также перенос питательных веществ и экзогенных агентов (лекарств, токсинов, вирусов и пр.) [7, 8, 9]. Дисплазия соединительной ткани играет значимую роль в развитии ПРПО при недоношенном сроке беременности, что позволяет предложить клинические проявления для оценки риска ПРПО на недоношенном сроке [10, 11, 12, 13, 14].

Однако многое в патогенезе данной патологии беременности остается неясным. В настоящее время активно изучаются не только механизмы развития ПРПО, но и ведется поиск его предикторов.

Целью исследования явилось изучение и оценка влияния основных клинических факторов на преждевременный разрыв плодных оболочек в 24–33 недели беременности.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Клинического родильного дома Государственного автономного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Новокузнецкий перинатальный центр» и женской консультации № 1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Городская клиническая больница № 2». В исследо-

вание включены 119 беременных, разделенных на 2 группы:

1) Контрольная группа – 27 женщин с целым плодным пузырем, у которых впоследствии произошли срочные роды со своевременным излитием околоплодных вод и рождением здоровых доношенных детей;

2) Основная группа – 92 женщины с преждевременным разрывом плодных оболочек в 24–33 недели гестации, родившие недоношенных детей.

Во всех случаях роды происходили через естественные родовые пути. Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА, у всех женщин, участвовавших в исследовании, было получено информированное согласие.

Из исследования исключались женщины, имевшие онкологические, аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания органов малого таза, а также онкологические заболевания в анамнезе, острые воспалительные заболевания на момент обследования, декомпенсированную сердечно-сосудистую, дыхательную, печеночную либо почечную недостаточность, беременность с АВО- и резус-изосенсибилизацией или ВИЧ-инфекцией.

Изучены обменные карты беременных и истории родов женщин контрольной группы и группы наблюдения.

После проверки нормальности распределения использовались непараметрические методы статистической обработки результатов исследования. В качестве описательных статистик применялись медиана и интерквартильный размах – Me (Q1;Q3). Сравнение между группами исследования проводилось критерием Краскела-Уоллиса с апостериорными тестами Коновера-Инмана. Для построения классификационной модели применялся дискриминантный анализ с пошаговым отбором переменных на основе значения критерия F (включение при F более 3,84). С целью соблюдения условия применения дискриминантного анализа исходные данные были преобразованы трансформацией Бокса-Кокса с последующим обратным преобразованием полученных результатов. Для показателей качества моделей приводится 95% доверительный интервал, рассчитанный методом Клоппера-Пирсона. Статистическая значимость различий между частотами проверялась с помощью критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Все вы-

числения проводились в свободной программной среде статистических расчетов с открытым исходным кодом R v.3.5.2.

Результаты и обсуждение

Все беременные женщины, участвовавшие в исследовании, находились в возрасте 18–40 лет (таблица 1). Из общего числа обследован-

ных (n=119), наибольшее количество женщин n=67 (55,8%) находились в возрасте от 21 до 29 лет. В возрасте от 30 и более было 48 женщин (40%) и до 20 лет (4,2%) 5 женщин.

В группе сравнения беременных с ПРПО и контрольной группе возрастных различий не выявлено (таблица 1).

Таблица 1

Сравнение беременных по возрасту

Показатели	Группы исследования		Статистические показатели
	Контрольная группа	Основная группа	
Возраст, лет – Me(Q1;Q3)	28(26;32)	28(25;31,5)	U=0,47, p=0,641

Примечание: ¹ – применялся критерий Манна-Уитни.

При исследовании групп крови и резус-факторов статистически значимых различий между группами выявлено не было, но основное

количество женщин с ПРПО второй группы крови (40%), самый низкий процент женщин с четвертой группой крови (7%) (таблица 2).

Таблица 2

Исследование групп крови и резус-фактора

Показатели	Группы исследования		Сравнения между группами
	Контроль (n=27)	ПРПО (n=92)	
Группа крови, n (%)	О (I)	11 (40%)	$\chi^2=0,7, p=0,88^2$
	А (II)	9 (33%)	
	В (III)	6 (22%)	
	AB(IV)	1 (4%)	
Отрицательный Rh, n (%)	4 (15%)	19 (26%)	$\chi^2=0,4, p=0,55$

Примечание: ¹ – применялся критерий Манна-Уитни; ² – здесь и далее применялся критерий хи-квадрат.

Как видно из представленной таблицы (таблица 3), в структуре соматических заболеваний основной группы беременных и группы контроля достоверно значимых различий не было,

что свидетельствует об отсутствии неблагоприятного воздействия хронических заболеваний на ПРПО.

Таблица 3

Частота встречаемости отдельных экстрагенитальных заболеваний в группе ПРПО и контроле

Показатели, n (%)	Группы исследования		Сравнения между группами ¹
	Контроль (n=27)	ПРПО (n=92)	
Болезни эндокринной системы	3 (11%)	14 (15%)	p=0,76
Анемия	1 (4%)	12 (13%)	p=0,29
ВСД	5 (19%)	15 (16%)	p=0,76
Гастрит	2 (7%)	8 (9%)	p=1,00
Бронхит	1 (4%)	5 (5%)	p=1,00
Миопия	2 (7%)	10 (11%)	p=0,73
Заболевания почек	2 (7%)	5 (5%)	p=0,66

Примечание: ¹ – применялся точный критерий Фишера.

Анализ гинекологических заболеваний в анамнезе не выявил статистически значимых

различий между контрольной группой и группой беременных с ПРПО (таблица 4).

Таблица 4

Частота встречаемости отдельных гинекологических заболеваний в группе ПРПО и контроле

Показатели, n (%)	Группы исследования		Сравнения между группами ¹
	Контроль (n=27)	ПРПО (n=92)	
Эктопия шейки матки	6 (22%)	32 (35%)	$\chi^2=1,5$, $p=0,22$
Эндометриоз	0 (0%)	4 (4%)	$p=0,57^2$
Хронический аднексит	2 (7%)	6 (7%)	$p=1,00$
Бактериальный вагиноз	4 (15%)	6 (7%)	$p=0,23$
Киста яичников	1 (4%)	3 (3%)	$p=1,00$
Миома матки	2 (7%)	6 (7%)	$p=1,00$
Хронический эндометрит	0 (0%)	6 (7%)	$p=0,34$

Примечание: ¹ – применялся критерий хи-квадрат; ² – здесь и далее применялся точный критерий Фишера.

Показатели распространенности ИППП в группе ПРПО и контроле представлены в таблице 5.

Установлено, что в группе ПРПО статистически значимо выше доля женщин с ИППП

в анамнезе (65% против 19%, $p<0,001$), в частности, с *Candida albicans* (18% против 0%, $p=0,01$) и *Chlamydia trachomatis* (14% против 0%, $p=0,01$).

Таблица 5

Показатели распространенности ИППП в анамнезе в группе ПРПО и контроле

Показатели, n (%)		Группы исследования		Сравнения между группами ¹
		Контроль (n=27)	ПРПО (n=92)	
ИППП в анамнезе		5 (19%)	60 (65%)	$\chi^2=18,0$, $p<0,001$
В том числе	<i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0%)	3 (3%)	$p=1,00^2$
	<i>Candida albicans</i>	0 (0%)	17 (18%)	$p=0,01$
	Herpes simplex 1, 2	0 (0%)	6 (7%)	$p=0,34$
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	0 (0%)	13 (14%)	$p=0,04$

Примечание: ¹ – применялся критерий хи-квадрат; ² – здесь и далее применялся точный критерий Фишера.

Анализ детородной функции продемонстрировал следующее: группа контроля и объединенная группа с ПРПО статистически значимо различаются по паритету беременности ($p=0,001$), а именно, в группе ПРПО выше доля женщин с третьей беременностью и более (57% против 26%, $p=0,005$) за счет меньшей доли жен-

щин с первой беременностью (12% против 41%, $p=0,001$). Также в группе ПРПО статистически значимо выше, чем в контроле, доля женщин с потерями беременности в анамнезе (32% против 0%, $p=0,001$) и абортами (57% против 19%, $p=0,001$) (таблица 6).

Таблица 6

Показатели акушерского анамнеза в группе ПРПО и контроле

Показатели, n (%)		Группы исследования		Сравнение между группами ¹	
		Контроль (n=27)	ПРПО (n=92)	Омнибусный тест	Парные сравнения
Паритет беременности	Первая	11 (41%)	11 (12%)	$\chi^2=13,3$, $p=0,001$	$p=0,001$
	Вторая	9 (33%)	29 (32%)		$p=0,89$
	Третья и более	7 (26%)	52 (57%)		$p=0,005$
Потери беременности в анамнезе		0 (0%)	29 (32%)	$\chi^2=11,3$, $p=0,001$	
Аборты в анамнезе		5 (19%)	52 (57%)	$\chi^2=12,1$, $p=0,001$	

Примечание: ¹ – в качестве омнибусного теста применялся критерий хи-квадрат, апостериорные парные сравнения проводились с помощью теста остатков Хабермана.

При анализе осложнений беременностей в группе контроля и группе ПРПО статистически значимых различий не выявлено (таблица 7). Однако у большинства женщин с ПРПО беременность протекала на фоне угрозы прежде-

временных родов (49%), что позволяет предположить, что истончение оболочки и ее разрыв обусловлены патологическими сокращениями матки [15, 16].

Таблица 7

Частота встречаемости отдельных осложнений беременности в группе ПРПО и контроле

Показатели, n (%)	Группы исследования		Сравнения между группами ¹
	Контроль (n=27)	ПРПО (n=92)	
Угроза прерывания беременности	14 (52%)	45 (49%)	$\chi^2=0,1, p=0,79$
Низкая плацентация	4 (15%)	14 (15%)	$p=1,002$
ОРЗ	4 (15%)	5 (5%)	$p=0,12$
Ранний токсикоз	2 (7%)	7 (8%)	$p=1,00$
Краевое предлежание плаценты	0 (0%)	4 (4%)	$p=0,57$
Истмико-цервикальная недостаточность	0 (0%)	4 (4%)	$p=0,57$

Примечание: ¹ – применялся критерий хи-квадрат; ² – здесь и далее применялся точный критерий Фишера.

Осложнений послеродового периода в группах наблюдения не было выявлено. Очень важны для определения течения беременности, ее осложнений такие показатели, как уровень гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, ЛИИ, общего белка, трансаминаз, которые измерялись в крови беременных на первые сутки

излития околоплодных вод. В группе ПРПО по сравнению с контролем на первые сутки после излития вод отмечался уровень гемоглобина 121(111;129,5) г/л против 129(121–132) ($p=0,03$) и повышенная концентрация лейкоцитов – 13,7(8,2;17,2)×10⁹ Ед/л против 6,7(6,6–7,6)×10⁹ Ед/л ($p<0,001$).

Таблица 8

Биохимические показатели сыворотки венозной крови в группе ПРПО и контроле

Показатели, Me(Q1;Q3)	Группы исследования		Сравнения между группами ¹
	Контроль (n=27)	ПРПО (n=92)	
НВ, г/л	129(121;132)	121(111;129,5)	2,20, $p=0,03$
НТ	0,36(0,34;0,4)	0,36(0,36;0,38)	0,22, $p=0,82$
Лейкоциты, ×10 ⁹ Ед/л	6,7(6,6;7,6)	13,7(8,2;17,2)	$\chi^2=5,76, p<0,001$
ЛИИ	1,2(1,1;1,4)	1,2(1,1;1,4)	0,48, $p=0,63$
Общий белок, г/л	67(64;71)	67(63;71,6)	0,12, $p=0,91$
АЛТ, Ед/л	15(13;17)	16(12;21)	1,41, $p=0,16$
АСТ, Ед/л	24,5(21;30)	22(21;28)	0,72, $p=0,47$

Примечание: ¹ – применялся критерий Манна-Уитни.

Заключение

Таким образом, преждевременный разрыв плодных оболочек в 24–33 недели беременности ассоциирован с повышенным уровнем лейкоцитов (выше 13×10⁹ Ед/л) в сыворотке крови, с паритетом у женщины (первая, третья и более беременности), наличием потерь беременности и абортов в анамнезе, носительством возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Князева Т.П. Причины и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016; 2: 128-135.
2. Кузьмин В.Н. Перинатальные исходы при преждевременном разрыве плодных оболочек. *Лечащий врач*. 2018; 3: 34-38.
3. Di Renzo G.C. Cabero L.R., Facchinetti F. European Association of Perinatal Medicine-Study group on "Preterm Birth": Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: Identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of

membranes, and preventive tools for preterm birth. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011;24:5:659-667.

4. Lucaroni F., Morciano L., Rizzo G.D., Antonio F., Buonuomo E., Palombi L., Arduini D. Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(6): 726-734. doi:10.1080/14767058

5. Артымук Н.В., Елизарова Н.Н. Факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек у женщин с преждевременными родами в Кемеровской области. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2016; 2: 6-11.

6. Артымук Н.В., Елизарова Н.Н., Черняева В.И. и др. Исходы недоношенной беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2015; 2: 98-102.

7. Hui P. Molecular diagnosis of gestational trophoblastic disease. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010; 10(8): 1023-1034. doi: 10.1586/erm.10.93.

8. Hui P. *Gestational Trophoblastic Disease: Diagnostic and Molecular Genetic Pathology.* New York: Humana Press; 2011.

9. Delorme-Axford E., Sadovsky Y., Coyne C.B. The Placenta as a barrier to viral infections. *Annu. Rev. Virol.* 2014; 1: 133-146. doi: 10.1146/annurev-virology-031413-085524.

10. Ушакова Г.А., Новикова О.Н., Ренге Л.В. и др. *Инфицированное плодное яйцо: от зачатия до рождения.* М.; 2018: 271.

11. Дятлова Л.И., Михайлов А.В., Чеснокова Н.П. и др. О роли нарушений баланса цитокинов в патогенезе преждевременного отхождения околоплодных вод, их диагностическое и прогностическое значение. *Фундаментальные исследования.* 2013; 5: 271-275.

12. Артымук Н.В., Елизарова Н.Н., Черняева В.И. и др. Исходы недоношенной беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2015; 2: 98-102.

13. Белоцерковцева Л.Д., Панкратова В.В., Иванников С.Е., Киличева И.И., Пурнов О.Ю., Гильманова А.Е. Дородовое излитие вод до 34 недель беременности. Выбор безопасного безводного периода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020; 19; 1:83-89.

14. Кан Н.Е., Санникова М.В., Амирасланов Э.Ю., Тютюнник В.Л. Клинические предикторы в прогнозировании преждевременного разрыва плодных оболочек. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2013; 12; 3: 12-18.

15. Астраханцева М.М. *Угроза прерывания беременности во втором триместре. Диагностика. Прогнозирование. Терапия.* Автореферат диссертации кандидата медицинских наук: 14.01.01. Москва; 2018.

16. Курносенко И.В., Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Надвикова Т.В., Шумкова П.В., Недзвецкая И.С. Преждевременный разрыв плодных оболочек в сроках менее 34 недель гестации, результаты пролонгирования беременности. *Современные проблемы науки и образования.* 2018; 6.

17. Шадеева Ю.А., Гурьева В.А., Николаева М.Г., Евтушенко Н.В. Прогнозирование риска внутриутробной инфекции плода при сверхранных и ранних преждевременных родах, индуцированных разрывом околоплодных оболочек. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020; 14(4): 490-501.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Григорьева Екатерина Юрьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей, г. Новокузнецк. 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5. Тел.: (3843) 454873. E-mail: prutovkykh@icloud.com

Информация об авторах

Ренге Людмила Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей, г. Новокузнецк. 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5. Тел.: (3843) 454873. E-mail: l.renge@mail.ru

Зорина Вероника Николаевна, д.б.н., ведущий научный сотрудник Института токсикологии ФМБА России, г. Санкт-Петербург. 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1. Тел.: (812) 3650680. E-mail: v.n.zorina@hpb.spb.ru

Власенко Анна Егоровна, к.т.н., преподаватель кафедры медицинской кибернетики и информатики Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей, г. Новокузнецк. 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5. Тел.: (3843) 454873. E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

Лихачева Виктория Васильевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей, г. Новокузнецк. 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5. Тел.: (3843) 454873. E-mail: postmaster@ngiuv.ru

УДК 617.7-007.681-073.75

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ГЛАУКОМЫ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, г. НовокузнецкМакогон С.И.¹, Онищенко А.А.²

Рост заболеваемости глаукомой во всем мире свидетельствует об объективных трудностях, связанных как с диагностикой, так и с лечением. Введение оптической когерентной томографии в алгоритм диагностического обследования пациентов с глаукомой позволяет объективно оценить закономерности структурных и гемодинамических изменений. В статье рассматриваются возможности ОКТ и ОКТ-ангио с целью раннего выявления заболевания и динамического наблюдения за больными.

Ключевые слова: глаукома, ОКТ.

The increasing incidence of glaucoma worldwide shows objective difficulties in both diagnosis and treatment. The introduction of optical coherent tomography into the algorithm of diagnostic examination of patients with glaucoma allows to objectively assess patterns of structural and hemodynamic changes. The article discusses the opportunities of OCT and OCT-angiography for the purpose of early detection of the disease and dynamic observation of patients.

Keywords: glaucoma, OCT.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – актуальная проблема современной офтальмологии, поскольку является одной из причин необратимой потери зрительных функций у лиц пожилого и старческого возраста [1, 2]. По данным ВОЗ, к 2040 году число больных с глаукомой во всем мире увеличится до 111,8 млн (в 2013 году количество больных (в возрасте 40–80 лет) с глаукомой во всем мире оценивалось в 64,3 млн, в 2020 году – 76,0 млн) [3].

Первичная открытоугольная глаукома – многофакторное заболевание с недостаточно изученным патогенезом. На протяжении многих десятилетий проводится поиск наиболее информативного и точного метода исследования диска зрительного нерва, его кровотока [4, 5]. Появление новой неинвазивной технологии – оптической когерентной томографии (ОКТ) высокого разрешения – открыло новые перспективы в исследовании как структуры ДЗН, так и глазного кровотока при глаукоме.

Принцип метода ОКТ заключается в том, что световая волна направляется в ткани, где распространяется и отражается или рассеивается от внутренних слоев, которые имеют различные свойства. Получаемые томографические образы – это, по сути, зависимость интенсивности рассеянного или отраженного от структур внутри тканей сигнала от расстояния до них. Процесс построения изображений можно рассматривать следующим образом: на ткань направляется сигнал от источника, и последовательно измеряется интенсивность возвращающегося сигнала через определенные промежутки времени. Так как скорость распространения сигнала известна, то по этому показателю и време-

ни его прохождения определяется расстояние. Таким образом, получается одномерная томограмма (А-скан). Если последовательно смещаться по одной из осей (вертикальной, горизонтальной, косою) и повторять предыдущие измерения, то можно получить двухмерную томограмму. Если последовательно смещаться еще по одной оси, то можно получить набор таких срезов, или объемную томограмму [6].

ОКТ является надежным, информативным, чувствительным методом в диагностике многих заболеваний глазного дна, позволяет в реальном времени рассмотреть структуру ткани сетчатки и ее патологию с разрешением от 1 до 15 микрон, что намного выше, чем при других исследованиях (УЗИ, МРТ или КТ). Полученные изображения можно проанализировать, оценить количественно, сохранить в базе данных пациента и сравнить с последующими результатами, что позволяет получить объективную информацию для диагностики и мониторинга заболевания [7].

ОКТ визуализирует не только структуры сетчатой оболочки (макулярная зона, фовеа, диск зрительного нерва (ДЗН)), но и различные ее слои (фоторецепторы, слой ганглиозных клеток и др.) [8]. Проведенные исследования установили большую роль ОКТ в диагностике и мониторинге ряда макулярных заболеваний, включая отек макулы, макулярные отверстия, возрастную макулодистрофию, центральную серозную хориоретинопатию, эпиретинальные мембраны [9, 10, 11, 12, 13].

Изменения в диске зрительного нерва являются маркером глаукомы. SD-ОКТ способна обеспечить топографические измерения ДЗН, в том числе его площади, площади и объема

нейроретинального ободка, а также площади и объема экскавации (рисунок 1). В ряде исследований доказано, что данные измерений ОКТ

сопоставимы с другими методами исследования диска зрительного нерва [14, 15].

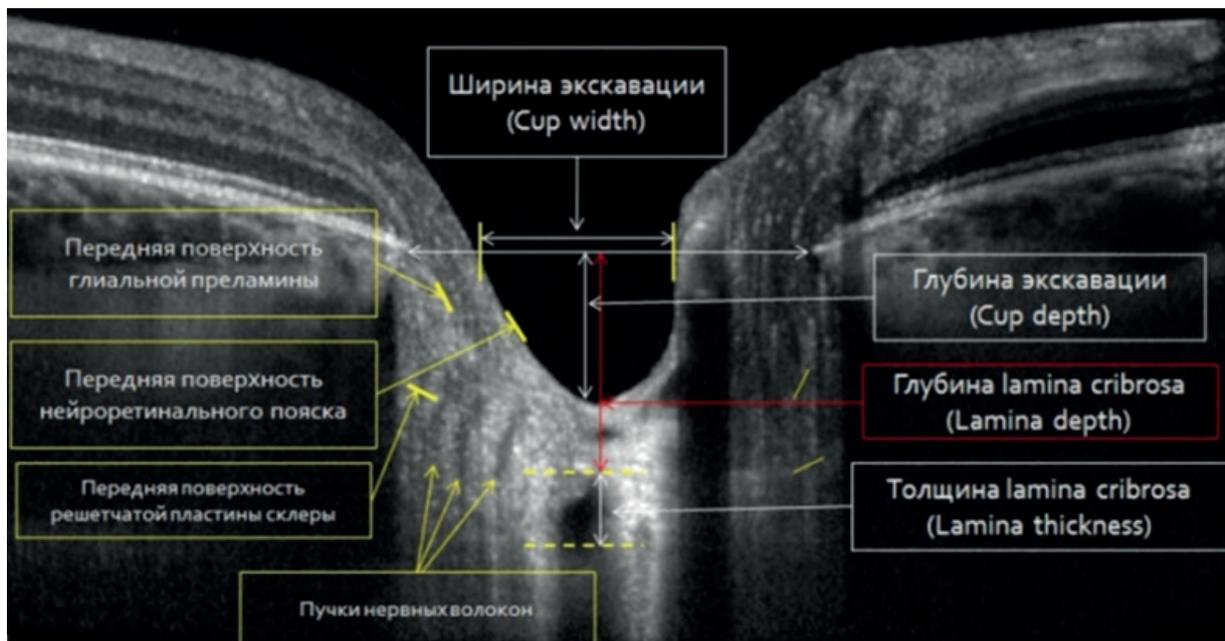


Рисунок 1 – Параметры диска зрительного нерва.

ДЗН состоит из аксонов ганглиозных клеток сетчатки, кровеносных сосудов, нервной и соединительной ткани. Точная клиническая идентификация границ ДЗН является главным моментом при количественной оценке соотношения диаметров экскавации и его размеров. Ориентиром для определения края диска является прерывание слоев фоторецепторов, пигментного эпителия и хориокапилляров. При этом пигментный эпителий сетчатки и хориокапилляры визуализируются как оптически плотный слой, эллипсоидная зона фоторецепторов определяется как тонкая, гиперрефлективная структура спереди от пигментного эпителия и хориоидеи, наружный и внутренний плексиформные слои определяются как умеренно рефлективные, в то время как наружный и внутренний ядерные слои – гипорефлективные.

Важную роль в диагностике и мониторинге глаукомы играет определение толщины слоя нервных волокон сетчатки в перипапиллярной зоне (рисунок 2). При оценке толщины СНВС учитывают ее среднее значение вокруг ДЗН, а также измеренную по квадрантам толщину (в верхнем, нижнем, височном и назальном) или по узким секторам [16, 17, 18].

По данным литературы, параметрами с наивысшей диагностической достоверностью оказались средняя толщина перипапиллярного СНВС и толщина в нижнем и верхнем квадрантах [18, 19]. Это согласуется с другими исследованиями, демонстрирующими, что верхние и нижние участки зрительного нерва чаще все-

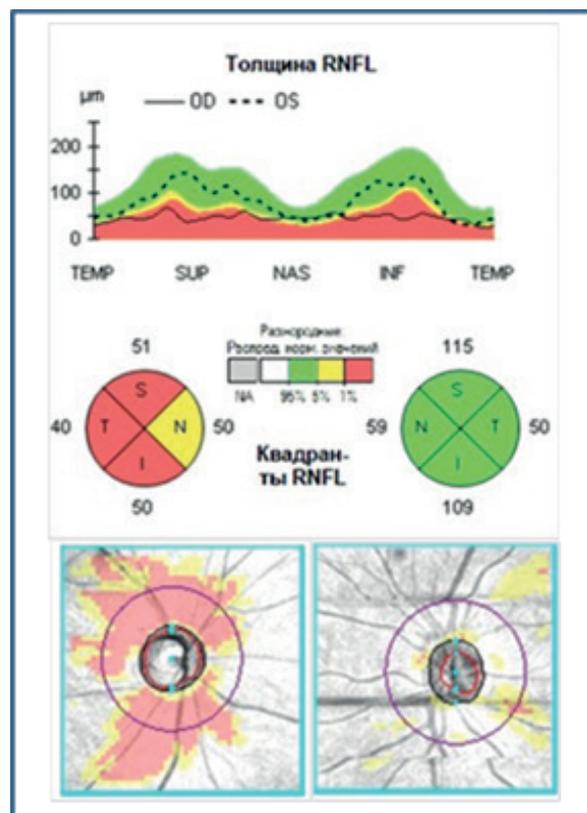


Рисунок 2 – Оценка толщины слоя нервных волокон сетчатки.

СНВС актуален для визуализации развития дефектов СНВС при прогрессировании глаукомы.

Еще одним маркером развития и прогрессирования глаукомы является толщина ганглиозного ретинального комплекса. Спектральная

ОКТ (SD-OCT) позволяет количественно оценить как всю толщину макулы, так и толщину отдельных слоев, играющих важную роль при глаукоме (рисунок 3) (так называемый комплекс ганглиозных клеток сетчатки) [27]. Cho J. и соавт.

сообщили об имеющейся корреляции между средней световой чувствительностью поля зрения, ганглиозным слоем сетчатки и толщиной СНВС в глаукомных глазах [28].

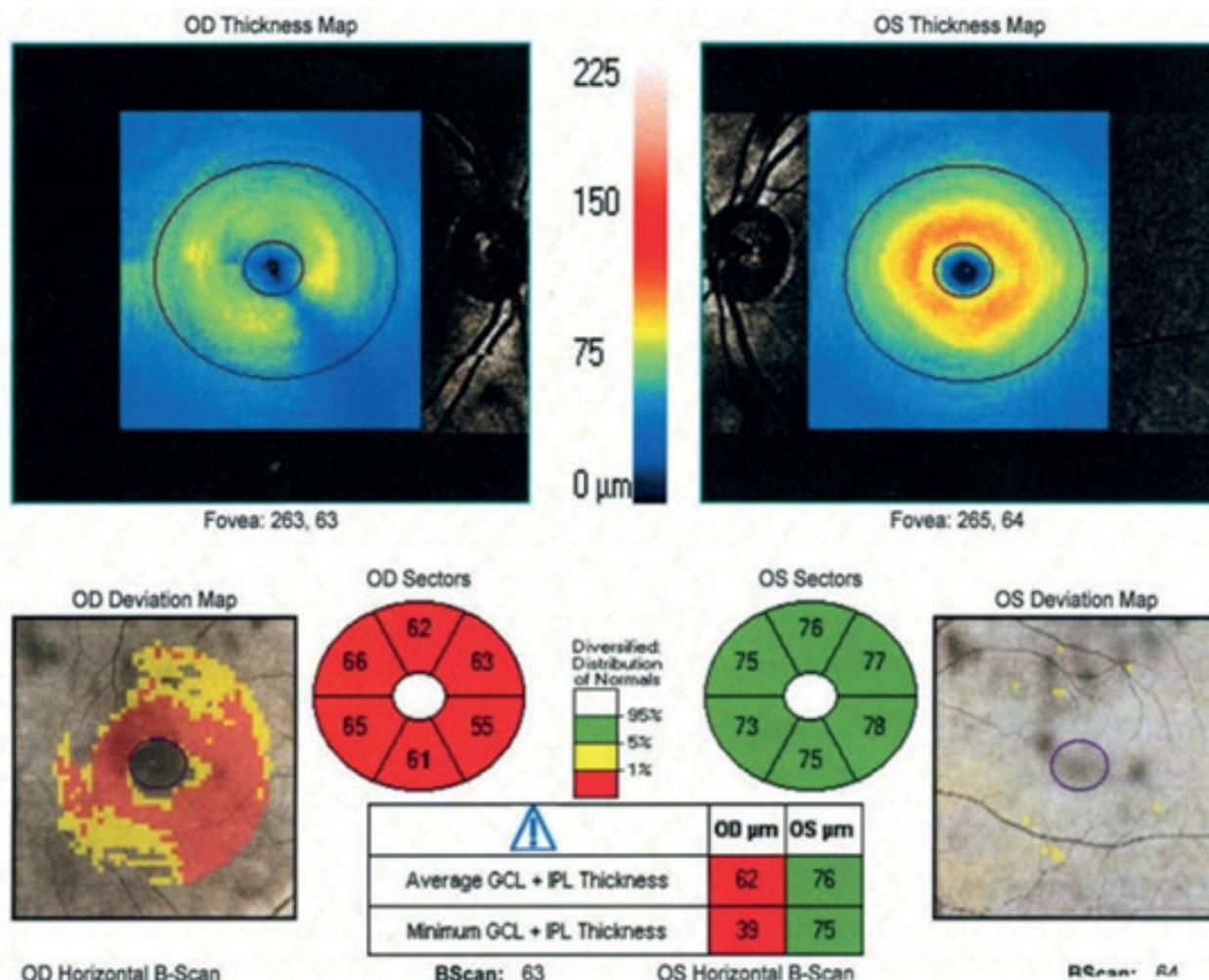


Рисунок 3 – Оценка ганглиозного слоя сетчатки.

ОКТ в режиме ангиографии (ОКТ-А) позволяет визуализировать мельчайшие сосуды, вплоть до капилляров в различных областях сетчатки и на разной глубине. В отличие от флуоресцентной ангиографии, метод ОКТ-А позволяет исследовать не только поверхностные сплетения сетчатки, но и глубокий плексус без применения контрастных средств (рисунки 4, 5) [29, 30, 31].

Выполнив ОКТ-агиографию больным с начальной, развитой и далекозашедшей стадиями глаукомы и сравнив их со здоровыми лицами, Wang X. и соавт. показали снижение у больных ПОУТ индекса кровотока и плотности сосудов микроциркуляторного русла в ДЗН [32]. Авторы обнаружили высокую корреляцию измеренных методом ОКТ-А параметров с периметрическими индексами и толщиной ганглиозного комплекса сетчатки. При этом было показано, что последний является независимым предик-

тором снижения плотности микроциркуляторного русла в ДЗН.

Важную роль ОКТ-А в диагностике глаукомы выявили Rao H. и соавт. [33]. Сравнив больных с глаукомой, эти авторы установили, что значимость плотности сосудов в ниже-височных отделах перипапиллярной сетчатки сопоставима с толщиной СНВС в диагностике заболевания, причем чувствительность данного параметра ОКТ-А возрастала по мере повышения тяжести глаукомы.

Важную роль в снижении плотности капиллярной сети именно в ниже-височном секторе перипапиллярной сетчатки подчеркивали многие авторы [34, 35], объясняя это тем, что именно в этих отделах чаще всего встречаются локальные дефекты в решетчатой мембране склеры. По мнению авторов, подобные дефекты создают условия для атрофии нервной ткани и формирования дефекта в микроциркуляторном русле.

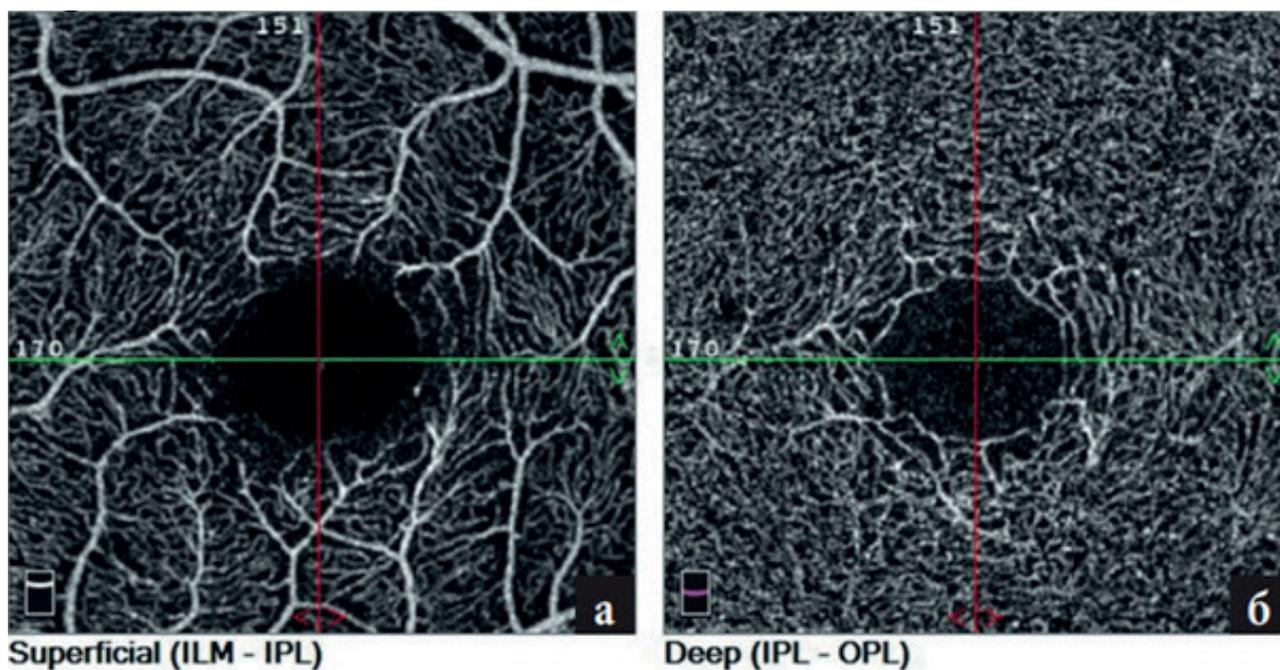


Рисунок 4 – ОКТ-ангиография макулярной области (а – поверхностное, б – глубокое сосудистое сплетение).

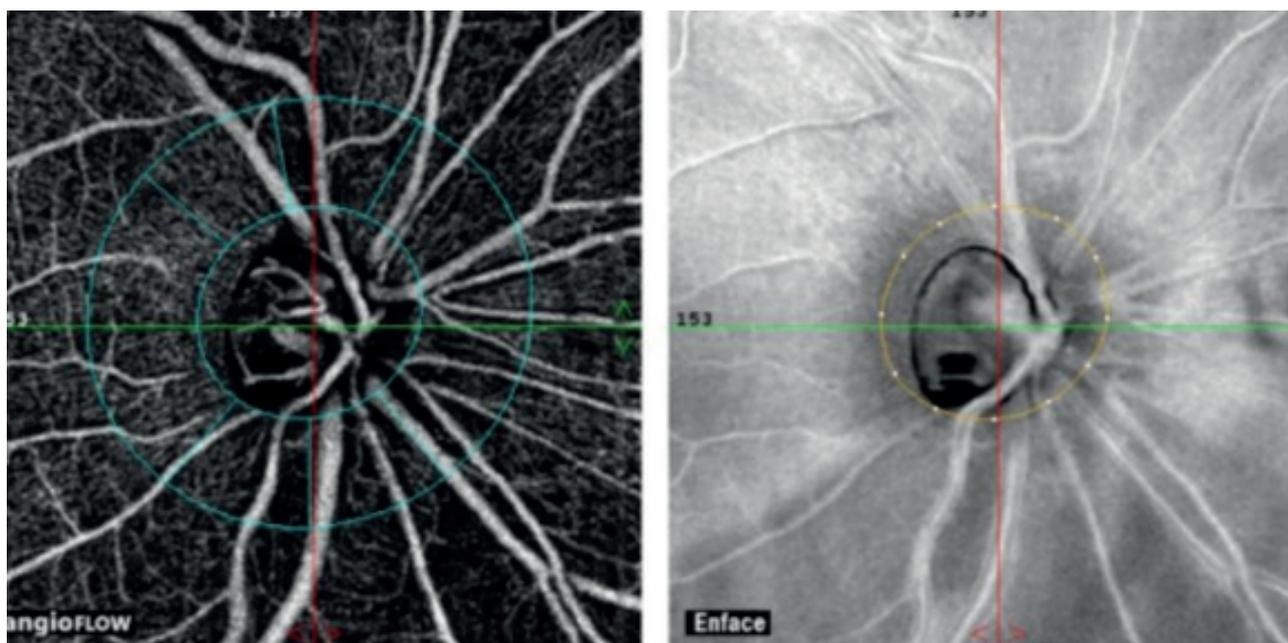


Рисунок 5 – ОКТ-ангиография диска зрительного нерва.

Заключение

Таким образом, появление спектральной оптической томографии, в том числе в режиме ангио, открывает новые перспективы в понимании патогенеза заболевания, раннем выявлении глаукомы и динамическом наблюдении с позиций морфофункциональных взаимоотношений, позволяет не только выявлять заболевание до появления первых дефектов в поле зрения, но и определять скорость его прогрессирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Либман Е.С., Калева Э.В., Рязанов Д.П. Комплексная характеристика инвалидности вследствие офтальмологии в Российской Федерации. *Российская офтальмология*. 2012; 5: 24-26.
2. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. *Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015:456.
3. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic

review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121: 2081–90.

4. Drexler W., Fujimoto J.G. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2008; 45-88.

5. Flock S.T., Wilson B.C., Patterson M.S. Monte Carlo modeling of light propagation in highly scattering tissues. II. Comparison with measurements in phantoms. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1989; 36:1169-1173.

6. Hee M.R., Puliafito C.A., Wong C., Duker J.S., Reichel E., Rutledge B., Schuman J.S., Swanson E.A., Fujimoto J.G. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1995; 8: 1019–1029.

7. Ламброзо Б., Рисполи М. ОКТ сетчатки. Метод анализа и интерпретации. Москва: Апрель; 2012: 83.

8. Hee M.R., Izatt J.A., Swanson E.A. et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol*. 1995; 325-332.

9. Puliafito C.A., Hee M.R., Lin C.P. et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995; 217-229.

10. Wilkins J.R., Puliafito C.A., Hee M.R. et al. Characterization of epiretinal membranes using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996; 2142-2151.

11. Hee M.R., Bauman C.R., Puliafito C.A. et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996; 1260-1270.

12. Hee M.R., Puliafito C.A., Wong C. et al. Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology*. 1995; 748-756.

13. Hee M.R., Puliafito C.A., Wong C. et al. Optical coherence tomography of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1995; 65-74.

14. Bowd C., Zangwill L.M., Berry C.C. et al. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42(9):1993-2003.

15. Schuman J.S., Wollstein G., Farra T. et al. Comparison of optic nerve head measurements obtained by optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(4):504-512.

16. Kim J.S., Ishikawa H., Gabriele M.L. et al. Retinal nerve fiber layer thickness measurement comparability between time domain optical coherence tomography (OCT) and spectral domain OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 5: 896-902.

17. Park S.B., Sung K.R., Kang S.Y., Kim K.R., Kook M.S. Comparison of glaucoma diagnostic capabilities of cirrus HD and stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127:1603-1609.

18. Rao H.L., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Sample P.A., Alencar L.M., Medeiros F.A.

Comparison of different spectral domain optical coherence tomography scanning areas for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology*. 2010; 117:1692-1699.

19. Wang X., Li S., Fu J. et al. Comparative study of retinal nerve fibre layer measurement by RTVue OCT and GDx VCC. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95: 509-513.

20. Pechauer A., Liu L., Gao S., Jian C., Huang D. Optical coherence tomography angiography of peripapillary retinal blood flow response to hyperoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56: 3287-3291.

21. Jonas J.B., Fernandez M.C., Sturmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology*. 1993; 100:63-68.

22. Nilforushan N., Nassiri N., Moghimi S. et al. Structure-function relationships between spectral-domain OCT and standard achromatic perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(6):2740-2748.

23. Rao H.L., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Leite M.T., Sample P.A., Medeiros F.A. Structure-function relationship in glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129(7): 864-871.

24. Leite M.T., Rao H.L., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Medeiros F.A. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology*. 2011; 118:1334-1339.

25. Leung C.K., Lam S., Weinreb R.N. et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: analysis of the retinal nerve fiber layer map for glaucoma detection. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1684-1691.

26. Wollstein G., Schuman J.S., Price L.L. et al. Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123:464-470.

27. Huang J.Y., Pekmezci M., Mesiwala N., Kao A., Lin S. Diagnostic power of optic disc morphology, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, and macular inner retinal layer thickness in glaucoma diagnosis with fourier-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2011; 20: 87-95.

28. Cho J.W., Sung K.R., Lee S. et al. Relationship between visual field sensitivity and macular ganglion cell complex thickness as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51:6401-6407.

29. Курьшева Н.И., Апостолова А.С., Арджевнишвили Т.Д., Киселева Т.Н., Фомин А.В. Исследование морфологических изменений и регионарной гемодинамики при псевдоэкзофолиативной глаукоме. *Офтальмология*. 2014; 1: 38-44.

30. Savastano M., Lumbroso B., Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015; 35(11): 2196–2203.

31. Spaide R.F., Klancnik Jr. J.M., Cooney M.J. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133: 45-50.

32. Wang X. et al. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 253:1557-1564.

33. Rao H.L. Diagnostic ability of peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in primary open-angle and angle-closure glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2016; 29: pii: bjophthalmol-2016-309377.

34. Курьшева Н.И. ОКТ-ангиография и ее роль в исследовании ретинальной микроциркуляции при глаукоме (часть вторая). *Российский офтальмологический журнал.* 2018; 11 (3): 95-100.

35. Suh M.H. et al. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Glaucomatous Eyes with Focal Lamina Cribrosa Defects. *Ophthalmology.* 2016; 123(11): 302309-2317.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Макогон Светлана Ивановна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии с курсом офтальмологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656002, г. Барнаул, пр. 9 мая, 7.

Тел.: (3852) 591304.

E-mail: vvk_msi@mail.ru

Информация об авторах

Онищенко Александр Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей, г. Новокузнецк.

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.

Тел.: (3843) 324566.

E-mail: oftkaф@yandex.ru

УДК 615.3:612.82:618.33

АКВАПОРИНЫ И ИХ РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ВОДНОГО ГОМЕОСТАЗА ПЛОДА

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²Кемеровский государственный медицинский университет, г. КемеровоОбухова Л.Е.¹, Барсукова Н.И.¹, Кореновский Ю.В.¹, Начева Л.В.²

Изучение аквапоринов – молекулярных водных каналов – представляет интерес для понимания транспорта воды и растворенных веществ как в организме, так и между матерью и плодом. В обзоре рассмотрены современные данные о семействе аквапоринов, их экспрессия в органах в постэмбриональном онтогенезе, в плодных оболочках, почках, легких, коже плода, их роль в регуляции объема амниотической жидкости.

Ключевые слова: аквапорины, плод.

The study of aquaporins, molecular water channels, is of interest in understanding the transport of water and dissolved substances both in the body and between the mother and fetus. The review considers modern data on the aquaporin family, their expression in organs in postembryonic ontogenesis, in fetal membranes, kidneys, lungs, fetal skin, their role in the regulation of amniotic fluid volume.

Keywords: aquaporins, fetus.

Успешное течение беременности требует накопления значительного количества воды для поддержания роста плода. В частности, амниотическая жидкость (АЖ) служит резервуаром воды для плода и необходима для его развития. АЖ защищает плод от травматических повреждений, обеспечивает развитие желудочно-кишечного тракта, мышечной системы и легких [11, 12].

Циркуляция воды между матерью и плодом, а также внутри компартментов плода является сложным процессом, а регуляция механизмов движения воды остается неясной.

Однако известно, что во многих тканях вода перемещается через цитоплазматическую мембрану клеток посредством AQP [1, 23], что в 5–50 раз эффективнее, чем транспорт воды через липидный бислой [28]. Экспрессия AQP в плаценте и оболочках плода может играть важную роль в регуляции баланса жидкости между матерью и плодом. Кроме того, AQP участвуют как в физиологических, так и патологических процессах [23].

Аквапорины

Аквапорины – семейство мелких (~30 кДа) интегральных протеинов, облегчающих транспорт воды через плазматическую мембрану клетки в ответ на осмотические градиенты [132]. Международный номенклатурный Комитет генома человека присвоил аквапорину обозначение AQP [5]. У млекопитающих описаны 13 AQP, которые представлены в разных органах и тканях [39]. AQP были обнаружены не только у высших млекопитающих, но и у других позвоночных, беспозвоночных, растений, эу- и архебактерий, указывая на то, что эти белки уча-

ствуют в важных биологических процессах [2]. Существует диффузное и канал-опосредованное движение воды. Диффузия осуществляется через все биологические мембраны с низкой скоростью. В большинстве тканей диффузия идет в двух направлениях (из клетки и в клетку), тогда как аквапорин-опосредованный ток воды *in vivo* идет по осмотическому и гидравлическому градиентам [2].

Аквапорины обладают некоторой селективностью по отношению к переносимым низкомолекулярным веществам. Так, AQP1, 2, 4, 5, 6, 8, 11 и 12 проницаемы только для воды, AQP6 – для воды и анионов, AQP8 – для мочевины [55, 140], AQP3, 7 и 10 транспортируют воду, мочевины и глицерин, а AQP9 переносит воду, моносахариды, пурины, пиримидины [54, 126]. По некоторым данным, AQP могут переносить CO₂ [15, 51, 99], аммиак [49, 99] и NO [47, 137], H₂O₂ [15, 43, 95] и некоторые ионы [142].

В большинстве случаев аквапорины присутствуют в клеточной мембране (AQP1, 3 в мембране эритроцитов, AQP1 в канальцах почек), но они также могут находиться во внутриклеточных везикулах и встраиваться в цитоплазматическую мембрану после стимуляции [76]. В частности, в собирательных трубочках происходит перенос AQP2 из цитоплазматических везикул в апикальную мембрану клетки в ответ на вазопрессин [67].

На мембранах AQP организуются в тетрамеры. Так, AQP1 существует в виде тетрамера, в котором каждая субъединица содержит собственную пору [2]. Тетрамерная организация белка установлена с помощью 3D-электронной микроскопии [48, 112, 133].

Использование антител, специфичных к С- и N-терминальным пептидам AQP1, позволило обнаружить AQP1 в щеточной каемке апикальной мембраны проксимальных канальцев и тонком сегменте нисходящего колена петли Генле почек крыс [101] и людей [94]. AQP1 также обнаружен в нисходящем прямом канальце [106], он определяет пути транспорта больших объемов воды из просвета канальцев в интерстиций и в сосудистое русло. Показано, что протеин AQP1 присутствует в плазматических мембранах этих участков нефрона, а не внутри клеток. Вода транспортируется через AQP1 эпителия проксимальных канальцев и тонкий сегмент нисходящего отдела петли, расположенный в апикальной и базолатеральной плазматической мембранах, с движущей силой, обеспечиваемой небольшими осмотическими градиентами, созданными направленным движением растворенных веществ через специфические транспортные белки этих мембран [100]. AQP1 отсутствует в собирательных трубочках [105], экспрессируется в участках нефрона, где водный транспорт не регулируется вазопрессинном.

У мышей с дефицитом AQP1 наблюдается полиурия [88], отсутствует способность концентрировать мочу более 700 мОсм/кг H₂O, что приводит к быстрому обезвоживанию, осмоляльность плазмы резко увеличивается до 400–500 мОсм/кг H₂O. Таким образом, AQP1 необходим для образования концентрированной мочи. Предполагают, что отсутствие AQP1 нарушает процесс обратного всасывания, зависящий от скорости перемещения воды по градиенту концентрации через нисходящий тонкий каналец петли Генле. Показано, что осмотически перемещаемая вода в проксимальных канальцах у нокаутных мышей, не имеющих AQP1, составляет одну пятую часть от перемещаемой воды в проксимальных канальцах почек у нормальных мышей [116]. Установлено снижение на 90% перемещаемой воды по градиенту концентрации в нисходящем тонком канальце, выделенном из почек AQP1-дефицитных животных [26]. Исследования на AQP1-дефицитных мышцах и у AQP1-дефицитных людей показали большое значение AQP1 в реабсорбции воды в проксимальных отделах нефрона и доказали, что реабсорбция воды происходит через AQP1 в проксимальных канальцах и нисходящем тонком канальце, а не парацеллюлярно.

Белок AQP1 также обнаружен в других тканях с важной секреторной функцией, включая хориоидное сплетение (цереброспинальная жидкость), беспигментный эпителий в переднем компартменте глаза (водянистая влага), холангиоциты (желчь) и эндотелий капилляров многих органов [104]. Экспрессия AQP1 в люминальных мембранах эндотелия капилляров

позволяет предположить, что белок может играть важную роль в перемещении воды между сосудистым руслом и интерстицием [101, 104]. Более того, экспрессия AQP1 в эндотелии капилляров, по-видимому, активно модулируется различными стимулами *in vivo*. Например, экспрессия AQP1 в эндотелии капилляров легких крыс увеличивается в 10 раз при воздействии кортикостероидами, а экспрессия этих белков в легких крыс также происходит именно в момент рождения [64, 65]. AQP1 в культуре фибробластов быстро разрушается убиквитин-протеасомным путем [72].

AQP2 гиперэкспрессируется в эпителиальных клетках собирательных трубочек [37, 91]. Эти водные каналы регулируются вазопрессинном, следовательно, они участвуют в регуляции водного баланса [68, 101, 103] и контролируют водопроницаемость собирательных трубочек. Этот вывод получен на основании: 1) исследований на клеточном и субклеточном уровнях [37, 101]; 2) имеющейся прямой корреляции между экспрессией AQP2 и проницаемостью воды в собирательных трубочках у крыс [33]; 3) имеющейся прямой зависимости между проницаемостью воды по осмотическому градиенту и количеством AQP2 на апикальной плазматической мембране главных клеток изолированных собирательных трубочек [101], что подтверждено в экспериментах на животных (только в первой фазе образования мочи) [90, 115, 139]; 4) снижения экспрессии AQP2 в 95% тяжелого несахарного диабета у людей и крыс с мутацией гена AQP2 [90].

AQP3,4 имеют различную экспрессию в разных сегментах собирательных трубочек и участках клетки. Так, AQP3 гиперэкспрессируется в кортикальном, внешнем и внутреннем медулярном мозговом слое собирательных трубочек [35, 124]. AQP4 в изобилии во внутреннем мозговом слое, он также экспрессируется в проксимальных сегментах [124]. AQP3 гиперэкспрессируется в базальных и базолатеральных плазматических мембранах главных клеток собирательных трубочек. AQP4 в основном присутствует в базолатеральной мембране S3 сегмента проксимальных трубочек [129].

Для получения информации о роли AQP3 и AQP4 были проведены исследования с использованием нокаутных мышей [27, 86, 87, 130], несмотря на возможное включение компенсаторных механизмов во время эмбрионального и постэмбрионального развития. У трансгенных нокаутных мышей с дефицитом AQP4 наблюдалось умеренное нарушение концентрации мочи [87], исследование на изолированных собирательных трубочках внутреннего слоя мозгового вещества у AQP4-дефицитных мышей показало четырехкратное уменьшение осмотической проницаемости воды после воздействия

вазопрессина [27]. Это указывает на роль AQP4 в перемещении воды через базолатеральные мембраны изолированных собирательных трубочек мозгового внутреннего слоя после максимальной вазопрессиновой стимуляции. Наблюдалось высокое содержание AQP3,4 в корковом и внешнем медуллярном слое собирательных трубочек. У AQP3-дефицитных мышей показаны дефекты концентрации мочи с тяжелой формой полиурии [86].

AQP3 экспрессируется в базальном слое пролиферирующих кератиноцитов эпидермиса [132]. У AQP3-дефицитных мышей снижена проницаемость эпидермиса для глицерина, что приводит к снижению концентрации глицерина в роговом слое, где AQP3 в норме действует как естественный увлажнитель. Нормализация содержания глицерина в коже у AQP3-дефицитных мышей при пересадке кожи корректирует гидратацию кожи и сопутствующие дефекты [44]. Некоторые косметические компании продают натуральные стимуляторы экспрессии AQP3 [34]. Однако гиперэкспрессия AQP3 может привести к образованию опухолей кожи [131]. Более того, дефицит AQP3 ассоциирован с нарушением заживления повреждений роговицы и кожи у мышей, а также с нарушением пролиферации эпителия в модели колита у мышей [73, 42, 125]. AQP3 также экспрессируется в иммунных клетках, а его отсутствие нарушает функции макрофагов и Т-клеток у мышей [143, 144].

AQP4 – главный водный канал в астроцитах центральной нервной системы. AQP4 наиболее распространен в астроцитах зоны, прилегающей к субарахноидальному пространству и капиллярам, а также в эндимотицах, выстилающих желудочки [102, 111].

Имеются свидетельства, что AQP4 участвует в транспорте воды в спинной и головной мозг и обратно, в процессах нейровозбуждения и миграции астроцитов после повреждения. Модуляторы AQP4 имеют терапевтический потенциал в лечении отека мозга (разной этиологии), эпилепсии и регенерации нейронов, а также при травме спинного и головного мозга [109]. Поскольку AQP4 облегчает перенос воды через гематоэнцефалический барьер, мыши с дефицитом AQP4 лучше выживают, у них менее выражено накопление воды в модели цитотоксического отека мозга (при водной интоксикации, фокальной или глобальной ишемии и бактериальном менингите) в сравнении с мышами дикого типа [41, 62, 83, 108, 140].

AQP4 также облегчает выход воды из мозга при вазогенном отеке. В этом процессе вода перемещается в мозг при повреждении гематоэнцефалического барьера, а выходит через богатую AQP4 глию в желудочках мозга и его поверхность [107]. У мышей с дефицитом AQP4

накапливается больше воды при вазогенном отеке мозга в моделях с интрапаренхимальной инфузией жидкости, повреждением коры при замораживании, опухолях мозга, абсцессах мозга и субарахноидальной геморрагии [19, 52, 107, 123], а также при обструктивной водянке мозга [18]. AQP4, по-видимому, играет подобную роль в спинном мозге, поскольку делеция гена AQP4 у мышей уменьшает цитотоксическое набухание спинного мозга при его повреждении [113], но увеличивает вазогенное набухание спинного мозга в модели контузионного повреждения [63].

У мышей с дефицитом AQP4 отмечается удлинение и распространение кортикальной депрессии при повреждении мозга, снижена скорость повторного захвата калия астроцитами после нейровозбуждения [6, 16], последнее может быть обусловлено замедлением повторного захвата воды астроцитами и сокращением внеклеточного пространства [60]. У мышей с дефицитом AQP4 замедлена скорость образования рубцов в ткани мозга, что может быть связано с нарушением миграции астроцитов [7, 114], поэтому ингибирование AQP4 может улучшать регенерацию при повреждении головного, спинного мозга или инсульте.

У млекопитающих AQP5 экспрессируется в эпителии роговицы, потовых и слюнных железах, подслизистых железах дыхательных путей, альвеоцитах I типа, эпидермисе. У мышей с дефицитом AQP5 нарушена секреция слюны и слизи дыхательных путей [84, 120]. Снижение секреции слюны, подслизистых желез, истончение роговицы, нарушение слезообразования наблюдаются у AQP5-нулевых мышей [84, 119, 120]. У людей мутации AQP5 ассоциированы с развитием ладонно-подошвенной кератодермии [17, 22].

AQP6 экспрессируется в α -вставочных клетках собирательных трубочек коркового слоя, в собирательных трубочках внутреннего и наружного слоя мозгового вещества [141]. Получение антител к AQP6 позволило установить клеточную и субклеточную локализацию AQP6 в почках крыс.

Показано, что AQP6 располагается во внутриклеточных везикулах, но не в плазматических мембранах [89, 141]. Показано, что AQP6 располагается вместе с H^+ -АТФазой во внутриклеточных везикулах, но не в плазматических мембранах, что указывает на роль в секреции кислоты [100]. Хронический ацидоз у крыс не менял экспрессию AQP6, а хронический алкалоз и нагрузка жидкостью значительно повышали экспрессию AQP6 [110]. В настоящее время считается, что AQP6 могут быть связаны с некоторыми формами нарушений кислотно-щелочного равновесия.

Акваглицеропорин-AQP7 гиперэкспрессируется в сперматоцитах [53, 55, 57, 122], он также может экспрессироваться в других тканях, преимущественно в адипоцитах [132]. У AQP7-нулевых мышей наблюдается прогрессирующее с возрастом накопление массы жира и гипертрофия адипоцитов, с накоплением в них глицерина и триглицеридов [45, 48]. Дефицит AQP7 снижает проницаемость плазматической мембраны к глицерину, что вызывает накопление глицерина и триглицеридов в адипоцитах и гиперэкспрессию глицеролкиназы. У людей снижение экспрессии AQP7 в адипоцитах наблюдается при ожирении [92]. Эти результаты указывают на то, что активация и/или гиперэкспрессия AQP7 может быть новым подходом в лечении ожирения [82]. Исследования с использованием мышинных и крысиных антител к AQP7 показали экспрессию AQP7 в щеточной каемке проксимальных трубочек 3-го сегмента.

AQP8 присутствует в интрацеллюлярных доменах проксимальных трубочек, в клетках собирательных трубочек и во многих других органах [36, 38].

AQP9 [57, 69, 70, 126, 127] не экспрессируется в почках, но присутствует во многих других органах. Методом ПЦР в реальном времени установлено присутствие этих аквапоринов в почках, но это требует уточнения с помощью иммунологических методов.

AQP9 экспрессируется в гепатоцитах, эритроцитах, некоторых нейронах [9, 54, 59, 78, 82]. AQP9 участвует в захвате гепатоцитами глицерина и выделении мочевины [58, 59]. Наличие AQP9 в гепатоцитах обусловлено тем, что он может функционировать как глицериновый канал (для участия в глюконеогенезе) и/или способствовать диффузии мочевины [24]. Действительно, гиперэкспрессия AQP9 наблюдалась после 4-дневного голодания, а уменьшение AQP9 наблюдалось после возобновления приема пищи [24]. AQP9 может быть вовлечен в энергетический обмен головного мозга в качестве метаболического канала, поскольку может способствовать диффузии глицерина и моносахаридов, т.е. энергетических субстратов для нейронов [9]. Кроме того, проницаемость для лактата увеличивается в кислой среде [126]. Следовательно, при ишемии головного мозга лактатацидоз может увеличивать проницаемость AQP9 для лактата и тем самым способствовать поглощению избыточной концентрации лактата астроцитами. Таким образом, AQP9 может способствовать клиренсу лактата и глицерина из внеклеточного пространства во время ишемии. После реперфузии, AQP9 могут способствовать перемещению лактата между астроцитами и нейронами для использования его в качестве энергетического субстрата после ишемии [8, 9].

Аквапорины в плаценте и оболочках плода

С середины беременности основными продуцентами АЖ являются почки (на поздних сроках до 800 мл/сут.) и легкие (до 150 мл/сут.) плода. Несмотря на то, что легкие секретируют до 300 мл жидкости в сутки, около половины этой жидкости реабсорбируется дыхательными путями или заглатывается плодом и не попадает в амниотическую жидкость [20]. В АЖ содержится 500–1200 мл воды [40]. В норме ток воды возрастает в течение беременности, до 400 мл в сутки транспортируется из амниотической полости через плодные оболочки в кровоток плода [30], циркулирует по телу плода, плаценте и формирует амниотическую жидкость [5]. Главными путями удаления АЖ являются заглатывание ее плодом и интрамембранный путь резорбции (через амнион в кровоток плода), который, по-видимому, регулирует ее нормальный объем [13, 20]. Объем амниотической жидкости определяется балансом между ее продукцией и абсорбцией [13].

Получены косвенные доказательства участия аквапоринов в плацентарном токе жидкости [28]. В плаценте и оболочках плода человека экспрессируются AQP1, 3, 4, 8 и 9. AQP1 локализуется в хорионе, амнионе и сосудах плаценты [81, 147]. По другим данным, у крыс, мышей, овец и человека AQP1 экспрессируется исключительно в сосудах плаценты [61, 128]. мРНК AQP1 обнаружена в плаценте мышей и овец, а белок AQP1 – в оболочках плода на всем протяжении беременности человека [12, 61, 75].

В плаценте человека AQP1 обнаружен в эндотелии сосудов плаценты [147]. Экспрессия AQP1 в сосудах плаценты указывает на его роль в ангиогенезе [10]. По-видимому, AQP1 играет ключевую роль в движении воды из полости амниона через амнион и хорион прямо в сосуды плода [81]. Экспрессия AQP1 возрастает в 33 раза в амнионе при беременности, осложненной идиопатическим многоводием, что может быть компенсаторной реакцией на увеличение объема АЖ [81]. В трофобластоподобных клетках экспрессию гена AQP1 повышают вазопрессин и агонисты цАМФ [14].

В хорионе, амнионе и трофобласте экспрессируются AQP3, 8 и 9 [29, 134, 135, 136, 147]. AQP3 и 9 гиперэкспрессируются в апикальной мембране синцитиотрофобласта [28]. Белок AQP3 не обнаруживается в эндотелии капилляров или сосудистой сети хориона или плаценты [50]. По-видимому, AQP1 регулирует движение воды в оболочках плода, а AQP3 – в плаценте [143].

Изучалась связь между экспрессией AQP в оболочках плода и аномалиями объема амниотической жидкости [79, 80, 118]. Обнаружено, что экспрессия AQP1 в амнионе человека у группы с изолированным маловодием была сниже-

на по сравнению с группой с нормальным объемом амниотической жидкости, но между двумя группами не было значимого различия экспрессии в хорионе и плаценте [147]. Экспрессия AQP3 в амнионе и хорионе в группе с изолированным маловодием была значительно снижена, тогда как экспрессия в плаценте была повышена [146]. Экспрессия AQP8 в амнионе и AQP9 в амнионе и хорионе повышена у пациенток с идиопатическим многоводием, однако их экспрессия в плаценте была значительно снижена [145]. Экспрессия AQP8 в оболочках плода значительно снижалась при маловодии [50].

Экспрессия AQP1, 3, 8 и 9 в плаценте и оболочках плода может быть адаптивным ответом на изменение объема амниотической жидкости, поскольку через аквапорины можно удалять воду и растворенные вещества из полости амниона в сосуды плода через амнион и хорион [80].

Аквапорины в почках плода

Важным регулятором объема амниотической жидкости является экскреция мочи [20]. У человека нефрогенез завершается на 36 неделе. Объем мочи плода человека возрастает с ~7,4 мл/ч на 24-25 неделе беременности и до 71–125 мл/ч перед родами [96, 71].

AQP1 экспрессируется в середине беременности в проксимальных каналыцах и нисходящей части петли Генле и перед родами достигает ~50% от уровня у взрослых [32, 138].

AQP2 экспрессируется в клетках собирательных трубочек и транспортируется в апикальные мембраны, когда повышается уровень вазопрессина; он является основным AQP, отвечающим за концентрацию мочи, и находится до конца беременности на уровне менее 40% от уровней, наблюдаемых у взрослых [21, 32]. Низкий уровень AQP2 в почках плодов овец в последнем триместре беременности коррелирует с невосприимчивостью почки плода к вазопрессину [76]. Относительно большое поступление разбавленной мочи в амниотический компартмент у плодов овец и человека является единственным существенным фактором в поддержании объема амниотической жидкости и ее состава [31].

Аквапорины в легких плода

В эмбриональном периоде дыхательные пути заполнены жидкостью, которая играет ключевую роль в росте и развитии легких, поддерживая их в расширенном состоянии [76]. Продуцируемая легкими жидкость в объеме около 300 мл/сут. выходит через трахею в глотку, где половина производимого объема жидкости проглатывается, а половина поступает в амниотическую полость [46], где участвует в формировании амниотической жидкости [20].

Выведение жидкости из легких при рождении имеет жизненно важное значение для обеспечения попадания воздуха в легкие с началом внешнего дыхания. Этот процесс в значительной степени зависит от способности эпителия поглощать большие количества воды [76]. Факторы, контролирующие движение жидкости через легочный эпителий, остаются неясными. Некоторое понимание роли аквапоринов было получено при исследовании мышей с делецией генов аквапоринов, но в течение длительной беременности, наблюдаемой у человека, могут быть существенные отличия от мелких животных [74]. Установлено, что AQP1 присутствует в апикальной и базолатеральной мембране эндотелия микрососудов, при этом делеция гена AQP1 у человека снижает проницаемость сосудов легких [66]. AQP1, 3, 4 и 5 экспрессируются в бронхах и альвеолах человека, AQP1 и 3 – в бронхиолах [76]. Установлено, что экспрессия AQP1 в легких существенно повышалась у животных, подвергнутых гипоксии, что указывает на возможную роль AQP1 в транспорте кислорода через клеточные мембраны [143].

Аквапорины в коже плода

У плода человека с 4 недели образуется двойной слой клеток эпидермиса. Роговой слой начинает развиваться с 24 недели и хорошо выражен к 34 неделе [25]. Ниже находятся кератиноциты базального и промежуточного слоя, которые экспрессируют AQP3 [93, 85, 121], проницаемый для воды, мочевины и глицерина. Изначально жидкость, окружающая эмбрион и плод, по составу подобна внеклеточной жидкости и образуется как трансудат кожи плода до кератинизации [77]. Делеция гена AQP3 у мышей снижает влажность кожи и значительно изменяет морфологию кожи [35].

Заключение

Аквапорины широко экспрессируются в организме, особенно в клетках, участвующих в транспорте жидкости (эпителий некоторых органов), а также в некоторых клетках, не участвующих в транспорте жидкости (адипоциты).

Легкие, почки и кожа в эмбриональном периоде онтогенеза являются важными регуляторами объема амниотической жидкости. В то же время, аквапорины плодных оболочек могут регулировать интрамембранный ток амниотической жидкости, а нарушения экспрессии этих белков могут быть связаны с многоводием и маловодием [28]. Поэтому изучение экспрессии и биологической роли аквапоринов необходимо для понимания молекулярных механизмов водного гомеостаза и аномалий баланса жидкости, имеющих важнейшее физиологическое и патологическое значение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Agre P., Bonhivers M., Bornia M.J. The aquaporins, blueprints for cellular plumbing systems. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 14659-14662.
2. Agre P., King L. S., Yasui M. et al. Aquaporin water channels – from atomic structure to clinical medicine. *J. Physiol.* 2002; 542: 3-16.
3. Agre P. Molecular physiology of water transport: aquaporin nomenclature workshop. Mammalian aquaporins. *Biol. Cell.* 1997; 89: 2552-2557.
4. Agre P. The aquaporin water channels. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 5-13.
5. Agre P., Sasaki S., Chrispeels M.J. Aquaporins: a family of water channel proteins. *Am. J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol.* 1993; 265: 461-466.
6. Amiry-Moghaddam M., Williamson A., Palomba M. et al. Delayed K⁺ clearance associated with aquaporin-4 mislocalization: phenotypic defects in brains of alpha-syntrophin-null mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2003; 100: 13615-13620.
7. Auguste K.I., Songwan J., Kazunori U. et al. Greatly impaired migration of implanted aquaporin-4-deficient astroglial cells in mouse brain toward a site of injury. *FASEB J.* 2007; 21: 108-116.
8. Badaut J. Aquaglyceroporin 9 in brain pathologies. *Neuroscience.* 2010; 168:1047-1057.
9. Badaut J., Regli L. Distribution and possible roles of aquaporin 9 in the brain. *Neuroscience.* 2004; 129(4): 971-981.
10. Baird R., Wintour E.M. Placentae with haemophagous zones and water channel proteins: a cautionary tale. *Placenta.* 2000; 21: 587-588.
11. Bajoria R., Ward S., Sooranna S.R. Influence of vasopressin in the pathogenesis of oligohydramnios-polyhydramnios in monochorionic twins. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 113: 49-55.
12. Beall M.H., van den Wijngaard J.P.H.M., van Gemert M.J.C. et al. Amniotic fluid water dynamics. *Placenta.* 2007; 28: 816-823.
13. Beall M.H., van den Wijngaard J.P.H.M., van Gemert M.J.C. et al. Regulation of amniotic fluid volume. *Placenta.* 2007; 28: 824-832.
14. Belkacemi L., Beall M.H., Magee T.R. et al. AQP1 gene expression is upregulated by arginine vasopressin and cyclic AMP agonists in trophoblast cells. *Life Sci.* 2008; 82: 1272-1280.
15. Bienert G.P., Moller A.L., Kristiansen K.A. et al. Specific aquaporins facilitate the diffusion of hydrogen peroxide across membranes. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 1183-1192.
16. Binder D.K., Yao X., Zador Z. et al. Increased seizure duration and slowed potassium kinetics in mice lacking aquaporin-4 water channels. *Glia.* 2006; 53: 631-636.
17. Blaydon D.C., Lind L.K., Plagnol V. et al. Mutations in AQP5, encoding a water-channel protein, cause autosomal-dominant diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93: 330-335.
18. Bloch O., Auguste K.I., Manley G.T. et al. Accelerated progression of kaolin-induced hydrocephalus in aquaporin-4-deficient mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006; 26: 1527-1537.
19. Bloch O., Papadopoulos M.C., Manley G.T. et al. Aquaporin-4 gene deletion in mice increases focal edema associated with staphylococcal brain abscess. *J. Neurochem.* 2005; 95: 254-262.
20. Brace R.A., Cheung C.Y. Regulation of amniotic fluid volume: evolving concepts. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 814: 49-68.
21. Butkus A., Earnest L., Jeyaseelan K. et al. Ovine aquaporin-2: cDNA cloning, ontogeny and control of renal gene expression. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 13: 379-390.
22. Cao X., Yin J., Wang H. et al. Mutation in AQP5, encoding aquaporin 5, causes palmoplantar keratoderma Bothnia type. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134: 284-287.
23. Carbrey J.M, Agre P. Discovery of the aquaporins and development of the field. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009; 190: 3-28.
24. Carbrey J.M., Gorelick-Feldman D.A., Kozono D. et al. Aquaglyceroporin AQP9: solute permeation and metabolic control of expression in liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100(5): 2945-2950.
25. Cartlidge P. The epidermal barrier. *Neonatology.* 2000; 5: 273-280.
26. Chou C.L., Knepper M.A., Hoek A.N. et al. Reduced water permeability and altered ultrastructure in thin descending limb of Henle in aquaporin-1 null mice. *J. Clin. Invest.* 1999; 3: 491-496.
27. Chou C.L., Ma T., Yang B. et al. Fourfold reduction of water permeability in inner medullary collecting duct of aquaporin-4 knockout mice. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1998; 274: 549-554.
28. Damiano A.E. Review: water channel proteins in the human placenta and fetal membranes. *Placenta 32, Supplement B, Trophoblast Research.* 2011; 25: 207-211.
29. Damiano A.E, Zotta E., Goldstein J. et al. Water channel proteins AQP3 and AQP9 are present in syncytiotrophoblast of human term placenta. *Placenta.* 2001; 22: 776-781.
30. Damiano A.E., Zotta E., Ibarra C. Functional and molecular expression Of AQP9 channel and UT-A transporter in normal and preeclamptic human placentas. *Placenta.* 2006; 27: 1073-1081.
31. Dane B., Yayla M., Dane C. et al. Prenatal diagnosis of Bartter syndrome with biochemical examination of amniotic fluid: case report. *Fetal. Diagn. Ther.* 2007; 22: 206-208.

32. Devuyt O., Burrow C.R., Smith B.L. et al. Expression of aquaporins-1 and -2 during nephrogenesis and in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Physiol.* 1996; 271: 169-183.
33. DiGiovanni S.R., Nielsen S., Christensen E.I. et al. Regulation of collecting duct water channel expression by vasopressin in Brattleboro rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994; 91: 8984-8988.
34. Dumas M. et al. Hydrating skin by stimulating biosynthesis of aquaporins. *J. Drugs Dermatol.* 2007; 6: 20-24.
35. Ecelbarger C.A., Terris J., Frindt G. et al. Aquaporin-3 water channel localization and regulation in rat kidney. *Am. J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol.* 1995; 269: 663-672.
36. Elkjaer M.L., Nejsum L.N., Gresz V. et al. Immunolocalization of aquaporin-8 in rat kidney, liver, testis, epididymis, jejunum, colon, principal bronchi and salivary glands. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2001; 281: 1047-1057.
37. Fushimi K., Uchida S., Hara Y. et al. Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature.* 1993; 361: 549-552.
38. Garcia F., Kierbel A., Larocca M.C. et al. The water channel aquaporin-8 is mainly intracellular in rat hepatocytes, and its plasma membrane insertion is stimulated by cyclic AMP. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 12147-12152.
39. Gonen T., Walz T. The structure of aquaporins. *Q. Rev. Biophys.* 2006; 39(4): 361-396.
40. Goodwin J.W., Godden J.O., Chance G.W. *Perinatal medicine: the basic science underlying clinical practice.* Baltimore: The Williams and Wilkins Co; 1976:617.
41. Haj-Yasein N.N., Vindedal G.F., Eilert-Olsen F. et al. Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (AQP4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte end feet. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108: 17815-17820.
42. Hara-Chikuma M., Verkman A.S. Aquaporin-3 facilitates epidermal cell migration and proliferation during wound healing. *J. Mol. Med.* 2008; 86: 221-231.
43. Hara-Chikuma M., Chikuma S., Sugiyama Y. et al. Chemokine-dependent T cell migration requires aquaporin-3-mediated hydrogen peroxide uptake. *J. Exp. Med.* 2012; 209: 1743-1752.
44. Hara M., Verkman A.S. Glycerol replacement corrects defective skin hydration, elasticity, and barrier function in aquaporin-3-deficient mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2003; 100: 7360-7365.
45. Hara-Chikuma M., Funahashi T., Shimomura I. Progressive adipocyte hypertrophy in aquaporin-7-deficient mice: adipocyte glycerol permeability as a novel regulator of fat accumulation. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 15493-15496.
46. Harding R., Hooper S.B. *Lung development and maturation.* In *Fetal medicine: Basic science and clinical practice.* Edited by: Rodeck C.H. and Whittle M.J. Churchill Livingstone. London; 1999: 181-196.
47. Herrera M., Hong N.J., Garvin J.L. Aquaporin-1 transports NO across cell membranes. *Hypertension.* 2006; 48: 157-164.
48. Hibuse T. et al. Aquaporin 7 deficiency is associated with development of obesity through activation of adipose glycerol kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 10993-10998.
49. Holm L.M., Jahn T.P., Moller A. L. et al. NH₃ and NH₄⁺ permeability in aquaporin-expressing *Xenopus* oocytes. *Pflugers Arch.* 2005; 450: 415-428.
50. Hua Y., Jiang W., Zhang W. et al. Expression and significance of aquaporins during pregnancy. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2013; 18: 1373-1383.
51. Hub J.S., Grubmuller H., de Groot B.L. Dynamics and energetics of permeation through aquaporins. What do we learn from molecular dynamics simulations? *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009; 57-76.
52. Iliff J.J. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid- β . *Sci. Transl. Med.* 2012; 4: 147-148.
53. Ishibashi K., Kuwahara M., Gu Y. et al. Cloning and functional expression of a new water channel abundantly expressed in the testis permeable to water, glycerol, and urea. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 20782-20786.
54. Ishibashi K., Kuwahara M., Gu Y. et al. Cloning and functional expression of a new aquaporin (AQP9) abundantly expressed in the peripheral leukocytes permeable to water and urea, but not to glycerol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 244: 268-274.
55. Ishibashi K., Kuwahara M., Kageyama Y. et al. Cloning and functional expression of a second new aquaporin abundantly expressed in testis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 237(3): 714-718.
56. Ishibashi K. New members of mammalian aquaporins: AQP10–AQP12. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009; 190: 251-262.
57. Ishibashi K., Yamauchi K., Kageyama Y. et al. Molecular characterization of human aquaporin-7 gene and its chromosomal mapping. *Biochim. Biophys. Acta.* 1998; 1399: 62-66.
58. Jelen S., Gena P., Lebek J. et al. Aquaporin-9 and urea transporter A gene deletions affect urea transmembrane passage in murine hepatocytes. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012; 303: 1279-1287.
59. Jelen S., Gena P., Lebek J. et al. Aquaporin-9 protein is the primary route of hepatocyte glycerol uptake for glycerol gluconeogenesis in mice. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 44319-44325.
60. Jin B.J., Zhang H., Binder D.K. et al. Aquaporin-4-dependent K⁺ and water transport mod-

eled in brain extracellular space following neuro-excitation. *J. Gen. Physiol.* 2013;141: 119-132.

61. Johnston H., Koukoulas I., Jeyaseelan K. et al. Ontogeny of aquaporins 1 and 3 in ovine placenta and fetal membranes. *Placenta.* 2000; 21: 88-99.

62. Katada R., Akdemir G., Asavapanumas N. et al. Greatly improved survival and neuroprotection in aquaporin-4-knockout mice following global cerebral ischemia. *FASEB J.* 2013; 28: 705-714.

63. Kimura A., Hsu M., Seldin M. et al. Protective role of aquaporin-4 water channels after contusion spinal cord injury. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 794-801.

64. King L.S., Nielsen S., Agre P. Aquaporins in complex tissues. I. Developmental patterns in respiratory and glandular tissues of rat. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: 1541-1548.

65. King L.S., Nielsen S., Agre P. Aquaporin-1 water channel protein in lung: ontogeny, steroid-induced expression, and distribution in rat. *Journal of Clinical Investigation.* 1996; 97: 2183-2191.

66. King L.S., Yasui M. Aquaporins and disease: lessons from mice to humans. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002; 13: 355-360.

67. Klussmann E., Maric K., Rosenthal W. The mechanisms of aquaporin control in the renal collecting duct. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2000; 141: 33-95.

68. Knepper M.A., Nielsen S., Chou C.L. et al. Mechanism of vasopressin action in the renal collecting duct. *Semin. Nephrol.* 1994; 14: 302-321.

69. Kobayashi M., Ishibashi O., Tanaka Y. et al. Prolonged disappearance rate of a structurally abnormal mutant insulin from the circulation in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 61: 1142-1145.

70. Ko S.B., Uchida S., Naruse S. et al. Cloning and functional expression of rAQP9L a new member of aquaporin family from rat liver. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1999; 47: 309-318.

71. Lee S.M., Park S.K., Shim S.S. et al. Measurement of fetal urine production by three-dimensional ultrasonography in normal pregnancy. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2007; 30: 281-286.

72. Leitch V., Agre E.P., King L.S. Altered ubiquitination and stability of aquaporin-1 in hypertonic stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* 2001; 98: 2894-2898.

73. Levin M.H., Verkman A.S. Aquaporin-3-dependent cell migration and proliferation during corneal reepithelialization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47: 4365-4372.

74. Liu H., Hooper S.B., Armugam A. et al. Aquaporin gene expression and regulation in the ovine fetal lung. *J. Physiol.* 2003; 551: 503-514.

75. Liu H., Koukoulas I., Ross M.C. et al. Quantitative comparison of placental expression of three aquaporin genes. *Placenta.* 2004; 25: 475-478.

76. Liu H., Wintour E.M. Aquaporins in development — a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2005; 3: 18-19.

77. Liu H., Zheng Z., Wintour E.M. Aquaporins and fetal fluid balance. *Placenta.* 2008; 29: 840-847.

78. Liu Y., Promeneur D., Rojek A. et al. Aquaporin 9 is the major pathway for glycerol uptake by mouse erythrocytes, with implications for malarial virulence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104: 12560-12564.

79. Mann S.E., Dvorak N., Gilbert H. et al. Steady-state levels of aquaporin 1 mRNA expression are increased in idiopathic polyhydramnios. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194: 884-887.

80. Mann S.E., Ricke E.A., Torres E.A. et al. A novel model of polyhydramnios: amniotic fluid volume is increased in aquaporin 1 knockout mice. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192: 2041-2044.

81. Mann S.E., Ricke E.A., Yang B.A. et al. Expression and localization of aquaporin 1 and 3 in human fetal membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187:4: 902-907.

82. Maeda N., Hibuse T., Funahashi T. Role of aquaporin-7 and aquaporin-9 in glycerol metabolism: involvement in obesity. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009: 233-249.

83. Manley G.T., Fujimura M., Noshita N. et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nature Med.* 2000; 6: 159-163.

84. Ma T., Hara M., Sougrat R. et al. Defective secretion of saliva in transgenic mice lacking aquaporin-5 water channels. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 20071-20074.

85. Ma T., Hara M., Sougrat R. et al. Impaired stratum corneum hydration in mice lacking epidermal water channel aquaporin-3. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 17147-17153.

86. Ma T., Song Y., Yang B. et al. Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking aquaporin-3 water channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97: 4386-4391.

87. Ma T., Yang B., Gillespie A. et al. Generation and phenotype of a transgenic knockout mouse lacking the mercurial-insensitive water channel aquaporin-4. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 957-962.

88. Ma T., Yang B., Gillespie A. et al. Severely impaired urinary concentrating ability in transgenic mice lacking aquaporin-1 water channels. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 4296-4299.

89. Ma T., Yang B., Kuo W.L. et al. cDNA cloning and gene structure of a novel water channel expressed exclusively in human kidney. *Genomics.* 1996; 35: 543-550.

90. Marples D., Christensen S., Christensen E.I. et al. Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. *J. Clin. Invest.* 1995; 95:1838-1845.

91. Marples D., Knepper M.A., Christensen E.I. et al. Redistribution of aquaporin-2 water

channels induced by vasopressin in rat kidney inner medullary collecting duct. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1995; 269: 655-664.

92. Marrades M.P., Milagro F.I., Martinez J.A. et al. Differential expression of aquaporin 7 in adipose tissue of lean and obese high fat consumers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 339: 785-789.

93. Matsuzaki T., Suzuki T., Koyama H. et al. Water channel protein AQP3 is present in epithelia exposed to the environment of possible water loss. *J. Histochem. Cytochem.* 1999; 47: 1275-1286.

94. Maunsbach A.B., Mapples D., Chin E. et al. Aquaporin-1 water channel expression in human kidney. *Journal of the American Society of Nephrology.* 1997; 8: 1-14.

95. Miller E.W., Dickinson B.C., Chang C.J. Aquaporin-3 mediates hydrogen peroxide uptake to regulate downstream intracellular signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107: 15681-15686.

96. Moritz K.M., Dodic M., Wintour E.M. Kidney development and the fetal programming of adult disease. *Bioessays.* 2003; 25: 212-220.

97. Seeds A.E. Current concepts of amniotic fluid dynamics. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980; 138: 575-586.

98. Murata K., Mitsuoka K., Hirai T. et al. Structural determinants of water permeation through aquaporin-1. *Nature.* 2002; 407: 599-605.

99. Musa-Aziz R., Chen L.M., Pelletier M.F. et al. Relative CO₂/NH₃ selectivity's of AQP1, AQP4, AQP5, AmtB, and RhAG. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 5406-5411.

100. Nielsen S., Agre P. The aquaporin family of water channels in kidney. *Kidney International.* 1995; 48: 1057-1068.

101. Nielsen S., DiGiovanni S.R., Christensen E.I. et al. Cellular and subcellular immunolocalization of vasopressin-regulated water channel in rat kidney. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993; 90: 11663-11667.

102. Nielsen S., Nagelhus E.A., Amiry-Moghaddam M. et al. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J. Neurosci.* 1997; 17: 171-180.

103. Nielsen S., Kwon T.H., Christensen B.M. et al. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 647-663.

104. Nielsen S., Smith B.L., Christensen E.I. et al. Distribution of the aquaporin CHIP in secretory and resorptive epithelia and capillary endothelia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* 1993; 90: 7275-7279.

105. Nielsen S., Smith B. L., Christensen E.I. et al. CHIP28 water channels are localized in constitutively water-permeable segments of the nephron. *Journal of Cell Biology.* 1993; 120: 371-383.

106. Pallone T.L., Kishore B. K., Nielsen S. et al. Evidence that aquaporin-1 mediates NaCl-induced

water flux across descending vasa recta. *American Journal of Physiology.* 1997; 272: 587-596.

107. Papadopoulos M.C., Manley G.T., Krishna S. et al. Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB J.* 2004; 18: 1291-1293.

108. Papadopoulos M.C., Verkman A.S. Aquaporin-4 gene disruption in mice reduces brain swelling and mortality in pneumococcal meningitis. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 13906-13912.

109. Papadopoulos M.C., Verkman A.S. Potential utility of aquaporin modulators for therapy of brain disorders. *Prog. Brain Res.* 2008; 170: 589-601.

110. Promeneur D., Kwon T.H., Yasui M. et al. Regulation of AQP6 mRNA and protein expression in rats in response to altered acidbase or water balance. *American Journal of Physiology. Renal Physiology.* 2000; 279: 1014-1026.

111. Rash J.E., Yasumura T., Hudson C.S. et al. Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95: 11981-11986.

112. Ren G., Reddy V. S., Cheng A. et al. Visualization of a water-selective pore by electron crystallography in vitreous ice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* 2001; 98: 1398-1403.

113. Saadoun S., Bell B.A., Verkman A.S. et al. Greatly improved neurological outcome after spinal cord compression injury in AQP4-deficient mice. *Brain.* 2008;131: 1087-1098.

114. Saadoun S. et al. Involvement of aquaporin-4 in astroglial cell migration and glial scar formation. *J. Cell Sci.* 2005; 118: 5691-5698.

115. Sabolic I., Katsura T., Verbavatz J.M. et al. The AQP2 water channel: effect of vasopressin treatment, microtubule disruption, and distribution in neonatal rats. *J. Membr. Biol.* 1995; 143: 165-175.

116. Schnermann J., Chou C.L., Ma T. et al. Defective proximal tubular fluid reabsorption in transgenic aquaporin-1 null mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95: 9660-9664.

117. Sha X.Y., Xiong Z.F., Liu H.S. et al. Maternal-fetal fluid balance and aquaporins: from molecule to physiology. *Act. Pharmacologica Sinica.* 2011; 32: 716-720.

118. Shioji M., Fukuda H., Kanzaki T. et al. Reduction of aquaporin-8 on fetal membranes under oligohydramnios in mice lacking prostaglandin F2 alpha receptor. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2006; 32: 373-378.

119. Song Y., Sonawane N., Verkman A. S. Localization of aquaporin-5 in sweat glands and functional analysis using knockout mice. *J. Physiol.* 2002; 541: 561-568.

120. Song Y., Verkman A.S. Aquaporin-5 dependent fluid secretion in airway submucosal glands. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 41288-41292.

121. Sougrat R., Morand M., Gondran C. et al. Functional expression of AQP3 in human skin epidermis and reconstructed epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 2002; 118: 678-685.
122. Suzuki-Toyota F., Ishibashi K., Yuasa S. Immunohistochemical localization of a water channel, aquaporin 7 (AQP7), in the rat testis. *Cell Tissue Res.* 1999; 295: 279-285.
123. Tait M.J., Saadoun S., Bell B.A. et al. Increased brain edema in aqp4-null mice in an experimental model of subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience.* 2010; 167: 60-67.
124. Terris J., Ecelbarger C.A., Marples D. et al. Distribution of aquaporin-4 water channel expression within rat kidney. *Am. J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol.* 1995; 269: 775-785.
125. Thiagarajah J.R., Zhao D., Verkman A.S. Impaired enterocyte proliferation in aquaporin-3 deficiency in mouse models of colitis. *Gut.* 2007; 56: 1529-1535.
126. Tsukaguchi H., Shayakul C., Berger U.V. et al. Molecular characterization of a broad selectivity neutral solute channel. *J. Biol. Chem.* 1998; 273(38): 24737-24743.
127. Tsukaguchi H., Weremowicz S., Morton C.C. et al. Functional and molecular characterization of the human neutral solute channel aquaporin-9. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 1999; 277: 685-696.
128. Umenishi F., Verkman A.S., Gropper M.A. Quantitative analysis of aquaporin mRNA expression in rat tissues by RNase protection assay. *DNA Cell Biol.* 1996; 15: 475-480.
129. Van Hoek A.N., Ma T., Yang B. et al. Aquaporin-4 is expressed in basolateral membranes of proximal tubule S3 segments in mouse kidney. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2000; 278: 310-316.
130. Verbavatz J.M., Ma T., Gobin R. et al. Absence of orthogonal arrays in kidney, brain and muscle from transgenic knockout mice lacking water channel aquaporin-4. *J. Cell Sci.* 1997; 110: 2855-2860.
131. Verkman, A.S. A cautionary note on cosmetics containing ingredients that increase aquaporin 3 expression. *Exp. Dermatol.* 2008; 17: 871-872.
132. Verkman A.S., Anderson M.O., Papadopoulos M.C. Aquaporins: important but elusive drug targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014; 13(4): 259-277.
133. Walz T., Smith B. L., Agre P. et al. The three-dimensional structure of human erythrocyte aquaporin CHIP. *EMBO Journal.* 1994; 13: 2985-2993.
134. Wang S., Amidi F., Beall M. et al. Aquaporin 3 expression in human fetal membranes and its up-regulation by cyclic adenosine monophosphate in amnion epithelial cell culture. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2006; 13: 181-185.
135. Wang S., Chen J., Beall M. et al. Expression of aquaporin 9 in human chorioamniotic membranes and placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191: 2160-2167.
136. Wang S., Kallichanda N., Song W. et al. Expression of aquaporin-8 in human placenta and chorioamniotic membranes: evidence of molecular mechanism for intramembranous amniotic fluid resorption. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 185: 1226-1231.
137. Wang Y., Tajkhorshid E. Nitric oxide conduction by the brain aquaporin AQP4. *Proteins.* 2010; 78: 661-670.
138. Wintour E.M., Earnest L., Alcorn D. et al. Ovine AQP1: cDNA cloning, ontogeny, and control of renal gene expression. *Pediatr. Nephrol.* 1998; 12: 545-553.
139. Yamamoto T., Sasaki S., Fushimi K. et al. Vasopressin increases AQP-CD water channel in apical membrane of collecting duct cells in Brattleboro rats. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1995; 268: 1546-1551.
140. Yasui M., Hazama A., Kwon T.H. et al. Rapid gating and anion permeability of an intracellular aquaporin. *Nature.* 1999; 402: 184-187.
141. Yasui M., Kwon T.H., Knepper M.A. et al. Aquaporin-6: an intracellular vesicle water channel protein in renal epithelia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96: 5808-5813.
142. Yool A.J., Weinstein A.M. New roles for old holes: ion channel function in aquaporin-1. *News Physiol. Sci.* 2002; 17: 68-72.
143. Zhang Y., Ding S., Shen Q. et al. The expression and regulation of aquaporins in placenta and fetal membranes. *Front Biosci. (Landmark Ed).* 2012; 17: 2371-2382.
144. Zhu N., Jiang S.S., Hu Y.C. et al. Defective macrophage function in aquaporin-3-deficiency. *FASEB J.* 2011; 25: 4233-4239.
145. Zhu X.Q., Jiang S.S., Hu Y.C. et al. The expression of aquaporin 8 and aquaporin 9 in fetal membranes and placenta in term pregnancies complicated by idiopathic polyhydramnios. *Early Hum. Dev.* 2010; 86: 657-663.
146. Zhu X.Q., Jiang S.S., Zhu X.J. et al. Expression and localization of aquaporins 8 and 9 in term placenta with oligohydramnios. *Reprod. Sci.* 2012; 19: 1276-1284.
147. Zhu X.Q., Jiang S.S., Zhu X.J. et al. Expression of aquaporin 1 and aquaporin 3 in fetal membranes and placenta in human term pregnancies with oligohydramnios. *Placenta.* 2009; 30: 670-676.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Обухова Лариса Евстигнеевна, д.м.н., профессор кафедры биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126. Тел.: (3852) 566927. E-mail: lirisise@yandex.ru

Информация об авторах

Барсукова Наталья Ивановна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566888.
E-mail: science@agmu.ru

Кореновский Юрий Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566938.
E-mail: timidin@gmail.com

Начева Любовь Васильевна, д.б.н., профессор, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово.
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А.
Тел.: +9039072722.
E-mail: biology56@mail.ru

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ КРАНИОПЛАСТИКИ

¹Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, г. Нижний Новгород

²Городская клиническая больница № 39, г. Нижний Новгород

³Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород

⁴Мордовская республиканская центральная клиническая больница, г. Саранск

⁵Кинешемская центральная районная больница, г. Кинешма

⁶Городская клиническая больница № 40, г. Нижний Новгород

Яриков А.В.^{1,2}, Фраерман А.П.^{2,3}, Леонов В.А.², Гунькин И.В.⁴, Тихомиров С.Е.⁵, Макеев Д.А.⁴, Явкин М.Н.⁴, Цыганков А.М.⁴, Смирнов П.В.², Смирнов И.И.², Яксаргин А.В.⁶, Паркаев М.В.²

В статье дается историческая справка о развитии краниопластики: со времен мезолита или раннего неолита, когда трепанация черепа носила ритуальный характер. С тех пор реконструктивная нейрохирургия претерпела несколько периодов развития. Показания для краниопластики в настоящее время разделены на три группы: лечебные, косметические и профилактические. В работе перечислены основные этапы, способствующие развитию реконструктивной нейрохирургии. Описаны современные материалы, используемые для закрытия дефектов костей черепа, их свойства, особенности, пред- и интраоперационное моделирование. Ранее при краниопластике использовались «свободно» или «вручную» моделируемые биополимеры. В последнее время для пластики обширных дефектов они применялись редко ввиду плохого эстетического результата. В настоящее время 3D-печать позволяет улучшить эстетический эффект реконструктивной нейрохирургии. Проведение экспериментов на стволовых клетках и разработка морфогенных белков решают проблему отторжения трансплантатов.

Ключевые слова: краниопластика, аддитивные технологии, 3D-печать, дефекты костей черепа, реконструктивная нейрохирургия.

The article gives the historical background of the development of cranioplasty: since the Mesolithic or early Neolithic, when cranial trepanation was ritualistic. Since then, reconstructive neurosurgery has undergone several periods of development. Indications for cranioplasty are currently divided into three groups: therapeutic, cosmetic, and preventive. The article lists the main stages contributing to the development of reconstructive neurosurgery. Modern materials used to close skull defects, their properties, features, pre- and intraoperative modeling are described. Previously, "freely" or "manually" simulated biopolymers were used in cranioplasty. Recently, they have seldom been used for the plastic of extensive defects due to a poor aesthetic result. Currently, 3D printing allows to improve the aesthetic effect of reconstructive neurosurgery. Conducting experiments on stem cells and developing morphogenetic proteins solve the problem of transplant rejection.

Keywords: cranioplasty, additive technologies, 3D printing, skull defects, reconstructive neurosurgery.

Краниопластика – нейрохирургическое вмешательство, направленное на восстановление целостности костей свода черепа [1, 2, 3]. Последствия операций на своде черепа эпохи мезолита или раннего неолита (10–12 тыс. лет назад) описаны учеными-археологами [4]. В эпоху мезолита большая часть вмешательств носила характер ритуалов. Были выявлены отчетливые признаки заживления краев отверстия, что свидетельствует о выживании пациента [5]. Дефект костных структур черепа формируется после оперативных пособий при травматических повреждениях, сосудистых заболеваниях головного мозга, гнойно-воспалительных заболеваниях или лечении онкологического процесса [6, 7, 8]. Увеличение количества выполняемых декомпрессивных трепанаций в последнее десятилетие обусловлено их эффективностью как метода адекватной борьбы с отеком головного мозга при перечисленных выше состояниях [9, 10, 11]. В нейрохирургии продолжает оставаться ак-

туальной проблема закрытия дефектов свода черепа и фиксации трансплантатов [6, 12, 13]. В арсенале нейрохирурга имеется масса методов и материалов для проведения краниопластики [14, 15, 16]. Широкий выбор свидетельствует о постоянном научно-технологическом поиске и совершенствовании реконструктивной нейрохирургии [17, 18, 19].

Показания для краниопластики [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26]:

1) лечебные (необходимость герметизации черепа, защита от внешних воздействий, нормализация внутричерепного давления, ликвородинамики и гемодинамики головного мозга);

2) косметические (дефекты, обезображивающие поверхность головы, лобно-орбитальную область, даже сравнительно небольшие дефекты);

3) профилактические (предупреждение случаев дополнительного травматизма у лиц, страдающих эпилептиками).

Основные периоды развития краниопластики

Первый период характеризовался началом систематического изучения методов и способов краниопластики. В этом периоде изучается судьба пересаженного трансплантата, роль надкостницы, твердой мозговой оболочки, сосудистой системы (в частности, диплоических вен), солевого обмена и различных других факторов в процессе закрытия дефектов свода черепа [6, 27].

Второй период развития краниопластики (с 00-х по 60-е гг. XX века) характеризовался широким внедрением в нейрохирургическую практику различных материалов: ауто-, ксено-, алло-, гетеротрансплантатов. Это было обусловлено тем, что во время Первой и Второй мировых войн появилось большое количество раненых, имеющих обширные дефекты черепных костей. Наличие такого контингента больных требовало поиска новых материалов, позволяющих надежно закрывать обширные дефекты

черепа. В этот период предлагаются различные металлы: тантал, виталлий, серебро, свинец, нержавеющая сталь, полиметилметакрилат (ПММА). Также в этот период был хорошо изучен и описан синдром «трепанированных».

Начался третий период истории развития краниопластики (с 60-х по 80-е гг. XX века). Достижения в консервации органов и тканей на тот период дали возможность искать трансплантационные материалы, которые по своим биологическим, физиологическим и биохимическим свойствам были бы близки тканям реципиента и не вызывали побочных реакций. Также в этот период разрабатывались различные способы хранения аутокости и аллокости: формализация (0,5 и 0,25% р-р формалина), лиофилизация (замораживание с последующим высушиванием в вакууме) и быстрое замораживание жидким азотом (t от -40 до -70°C) с последующим хранением при $t -25^{\circ}\text{C}$ (рисунок 1) [28, 29].

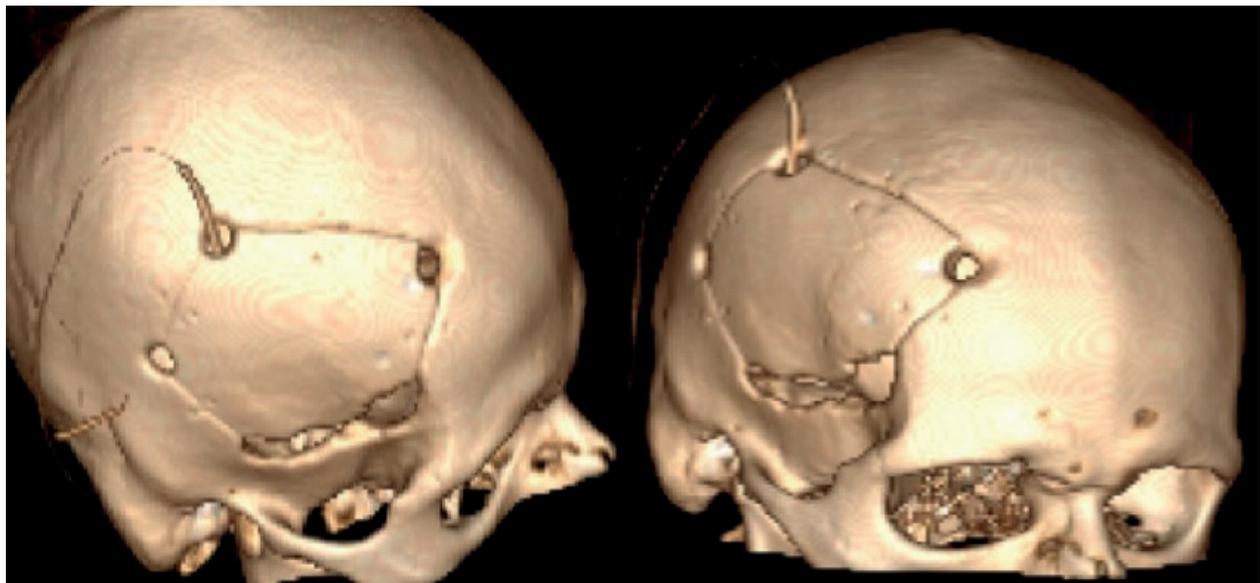


Рисунок 1 – Краниопластика аутокостью (компьютерная томография).
Хранение аутокости проводилось в растворе формалина.

Четвертый период (с 80-х по 90-е гг. XX века) характеризовался появлением более удобных в применении, в меньшей степени вызывающих реакцию окружающих тканей синтетических материалов: керамика, полиэфиркетон (ПЕЕК) и т.д. [30].

Пятый период (с 90-х гг. XX века по 10-е гг. XXI века) характеризовался появлением аддитивных технологий, позволяющих изготавливать индивидуальные импланты [31, 32, 33]. Ранее использовались «свободно» или «вручную» моделируемые биополимеры (рисунок 2, 3) [34, 35].

Наиболее сложными в плане исключительности геометрии, а также высокой функциональной и косметической нагрузки являются

дефекты лобно-глазничной локализации [36]. Для пластики обширных и сложных дефектов эти методики применяются редко ввиду плохого косметического результата [23, 37]. В настоящее время имеется широкий выбор 3D-печати, применяемой при краниопластике: моделирование методом послойного наплавления (FDM), стереолитография (SLA), выборочное лазерное спекание (SLS) и прямое лазерное спекание металла (DMLS) (рисунок 4, 5) [15, 38, 39].

Аддитивные технологии (прототипирование) дают возможность точно воссоздавать форму и объем имплантата [40, 41]. Количество научных публикаций по данной тематике возросло с 2013 г. более чем в 10 раз, что связано с популяризацией технологии 3D-печати и

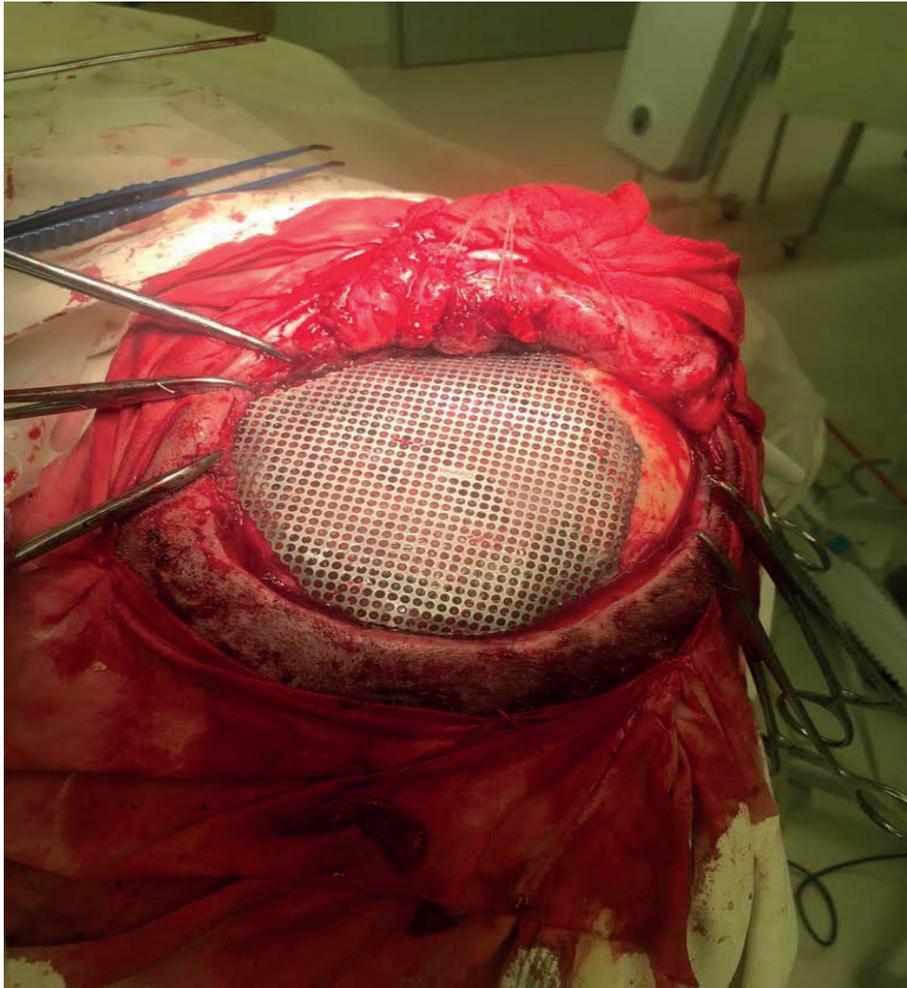


Рисунок 2 – Краниопластика титановой сеткой (интраоперационная фотография).
Моделирование геометрии титановой сетки проводилось «вручную».



Рисунок 3 – Краниопластика титановой сеткой (компьютерная томография).
Моделирование геометрии титановой сетки проводилось «вручную».

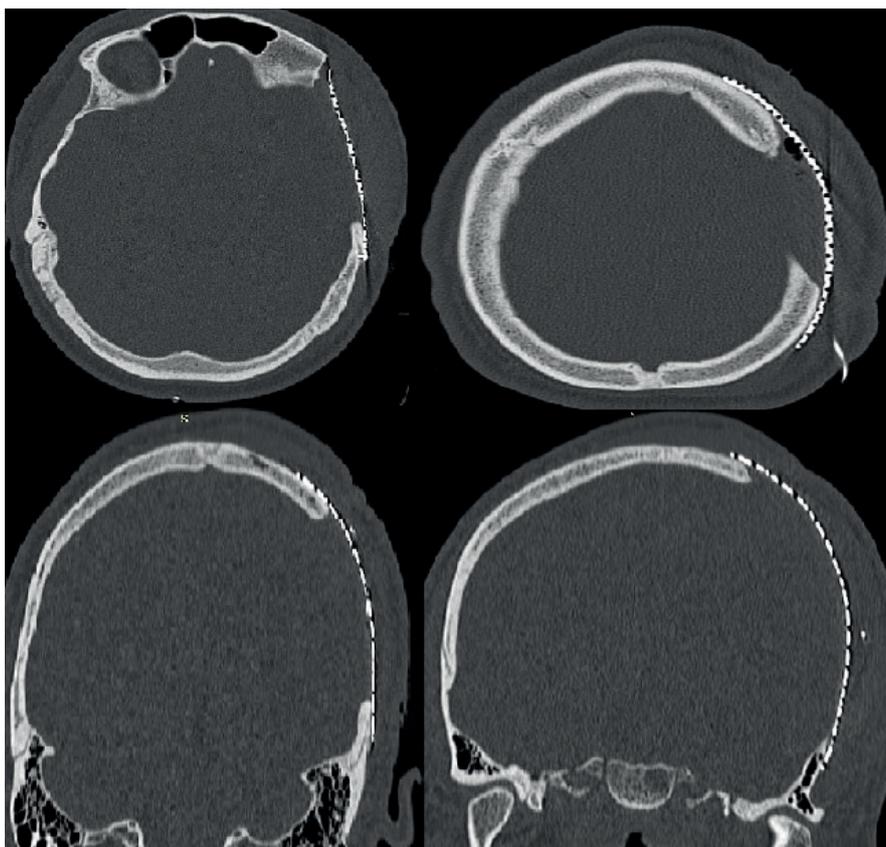


Рисунок 4 – Краниопластика титановой сеткой (компьютерная томография).
Титановая сетка изготовлена методом 3D-печати на DLMS-принтере.

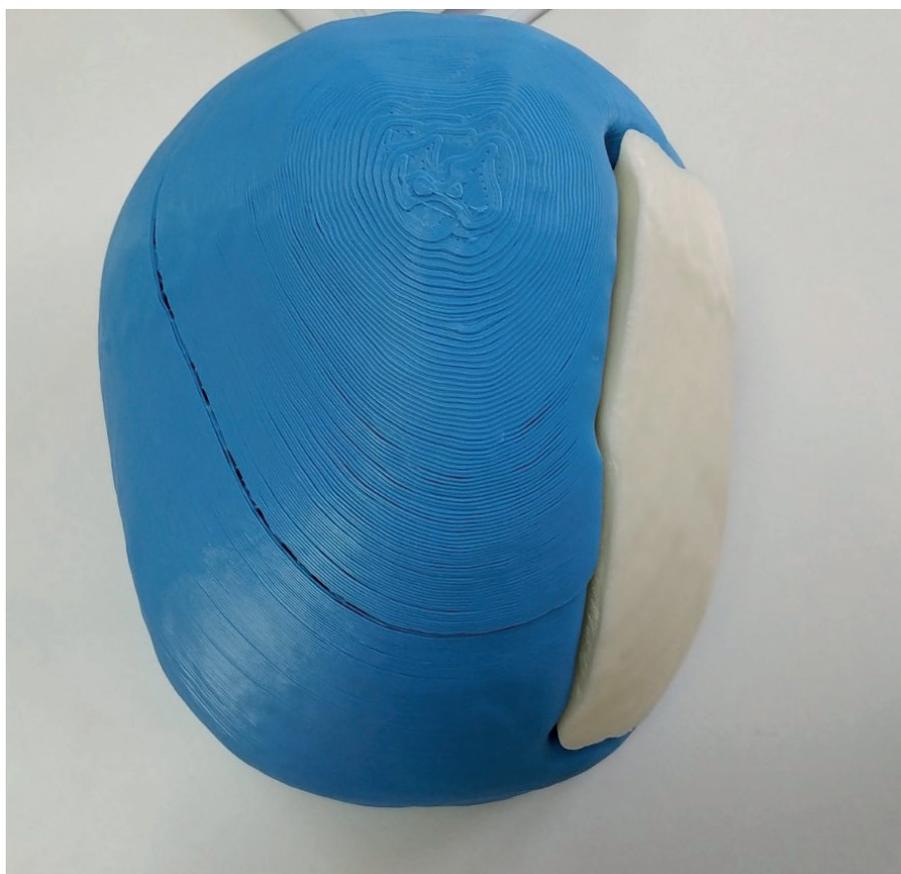


Рисунок 5 – Модель черепа изготовлена на 3D-принтере FDM.
Белая часть – область дефекта черепа, изготовленная по схеме симметричного отражения.

снижением ее стоимости [2, 42, 43]. Применение 3D-печати позволяет выполнить закрытие дефектов костей черепа любых размеров и конфигураций, сократить время операции, достичь лучших косметических и функциональных результатов [41, 44, 45, 46, 47, 48].

Материалы для краниопластики

1. С использованием биологических материалов [27, 49, 50, 51]:

- а) аутогенная ткань (самого пациента);
- б) аллогенная ткань (кадаверный материал);
- в) гетерогенные ткани (животного происхождения);

г) ксеноимпланты.

К современным материалам предъявляется целый спектр требований [5, 38, 52, 53]:

- биосовместимость;
- отсутствие канцерогенного эффекта;
- пластичность;
- удобство в применении;
- возможность стерилизации;
- возможность сочетания с аддитивными технологиями;
- способность срастаться с прилегающей костной тканью (остеоинтеграция);
- совместимость с нейровизуализацией;
- устойчивость к механическим нагрузкам;
- низкий уровень тепло- и электропроводности;
- приемлемая стоимость;
- минимальный риск инфекционных осложнений.

Опыты с аллотрансплантатами костей черепа во время Первой мировой войны оказались безрезультатными из-за высокой частоты осложнений [1, 54]. Доказано, что костная ткань может явиться источником бактериальных и вирусных инфекций [10, 55]. Сохранение клеток и клеточных мембран приводит к развитию реакции отторжения трансплантата. Из-за этого современные методы обработки аллотрансплантатов подразумевают разрушение клеточных элементов аллокости для снижения ее антигенных свойств, но высокий риск резорбции лимитирует применение данных имплантов в реконструктивной нейрохирургии. Также имеются большие юридические проблемы при их использовании.

Гетеротрансплантаты – это костный материал животного происхождения. Невзирая на то, что эксперименты по их применению в качестве костно-пластического материала осуществляли на протяжении длительного времени в различных областях медицины, результаты никогда не были благоприятными, чтобы справиться с высокой частотой отторжения, низкой биосовместимостью и высоким риском инфекционных осложнений [8]. Сохраняются юридические проблемы при применении гетероимплантов.

В настоящее время чаще используют метод криоконсервирования аутологичной костной ткани, заготовленной ранее при краниотомии. Криоконсервация костной ткани требует присутствия в стационаре локального банка костной ткани с исполнением строгих правил асептики и температурой хранения от -80°C до -196°C .

Металлы, такие как золото, серебро, алюминий, обладают относительно низкой прочностью и оказывают токсическое действие [1]. Возможно применение комбинированных имплантов, а при больших размерах костного дефекта нужно армировать титановой сеткой имплант на основе гидроксиапатита.

В исследовании D.Y. Chan et al. (2017 г.) при хранении 18 аутоотрансплантатов в течение 4–55 месяцев доказано, что в 5 случаях (27,8%) зарегистрирован рост бактериальных культур: *Pasteurella multocida* у 3 и метициллин-резистентный *S. aureus* – у 2 [56]. Кроме того, они доказали, что ни один из костных лоскутов не сохранил жизнеспособные остеобласты после криоконсервирования.

S. Jin et al. (2018 г.) при изучении анализа 57 аутоотрансплантаций выявили, что частота формирования инфекционных осложнений (около 12%) зависит от продолжительности хранения аутокости, так же, как и возможность ее значимой резорбции [57]. A.C. Alves Junior et al. (2018 г.) показывают, что частота инфекционных осложнений и резорбции аутоотрансплантата снижается при ранней краниопластике [58].

В работе S. Honeybul et al. (2018 г.) из 64 больных 31 имплантировали титановые пластины и 33 аутокость. В группе 1 на протяжении 12 месяцев не было отмечено признаков несостоятельности импланта, а группе 2 7 больным потребовалась срочная реоперация из-за значительной резорбции аутоимпланта [59].

В метаанализе J.G. Malcolm et al. (2018 г.), включавшем данные 1586 краниопластик из 11 исследований, аутоотрансплантаты принесли значительно более высокий риск формирования резорбции, чем синтетические (отношение шансов 1,91, 95% доверительный интервал 1,4–2,61). В 41% случаев резорбции аутокостей осложнялись развитием инфекционных осложнений. Среди больных, имплантаты которых не подверглись резорбции, частота инфицирования и других постоперационных осложнений между группами статистически не различалась [60].

В исследовании B. Lethaus et al. (2014 г.) средняя стоимость краниопластики аутокостью составила 10 850€, при изготовлении индивидуального синтетического имплантата – 15 532€, что в 1,43 раза дороже [61].

M.S. Gilardino et al. (2014 г.) провели сравнение продуктивности и стоимости применения

аутотрансплантатов и индивидуальных синтетических трансплантатов. Результаты лечения в группах не различались. Средняя стоимость лечения составила 25 797\$ для аутотрансплантации и 28 560\$ для синтетических имплантатов, то есть дороже на 10% [62].

Снижения стоимости индивидуальных трансплантатов для реконструктивной нейрохирургии возможно достичь путем 3D-моделирования нужного изделия самими медицинскими специалистами непосредственно в клинике. Но следует заметить, что для этого необходимы специальные познания в области CAD/CAM моделирования. В настоящее время в распоряжении хирурга имеется в свободном доступе множество программ для CAD/CAM: 3D Slicer, Cura Slicer, Blender 3D, Autodesk, Mimics Research и т.д. (рисунок 6, 7) [63, 64, 65].

В России применение индивидуальных имплантатов регулировано программой государственной гарантии оказания высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета по специальности «нейрохирургия», группа №13, код вида 8.010.17 – микрохирургическая реконструкция при врожденных и приобретенных сложных и гигантских дефектах и деформациях свода, лицевого скелета и основания черепа с компью-

терным и стереолитографическим моделированием, аддитивными технологиями (3D-печать) с применением биосовместимых пластических материалов и ресурсоемких имплантатов [12, 42].

Основные даты в развитии реконструктивной нейрохирургии [28, 31, 66, 67]

1505 г. – Ибрагим бен Абдулла замещал дефекты черепа солдатам с помощью гетеротрансплантатов, полученных от козлов или собак.

1550 или 1560 г. – G. Fallopius применил золотую пластину при замещении дефекта черепа.

1668 г. – голландский хирург J.J. van Meekeren выполнил краниопластику костью черепа собаки русскому дворянину после ранения мечом в г. Москве.

XIX в. – жители островов Фиджи использовали для краниопластики скорлупу кокоса, которую тщательно очищали и помещали под скальп.

1820 г. – немецкий хирург P. von Walther использовал для краниопластики аутокость, сохраненную после трепанации.

1885 г. – Масеуен предложили сохранять аутокость после трепанации. Костный лоскут помещали под кожу передней брюшной стенки либо передненаружной поверхности бедра.

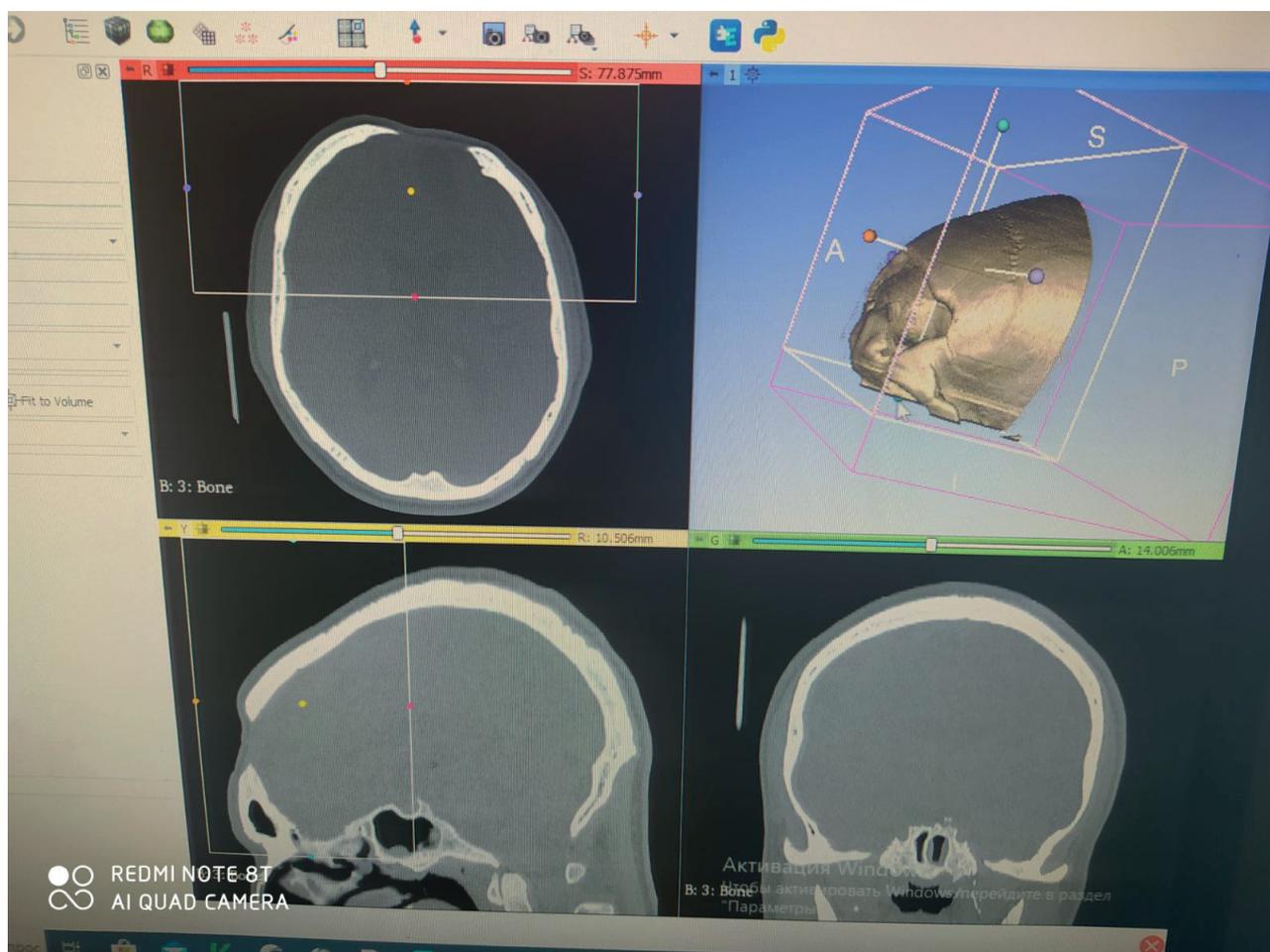


Рисунок 6 – Проектирование модели черепа в программе 3D Slicer.

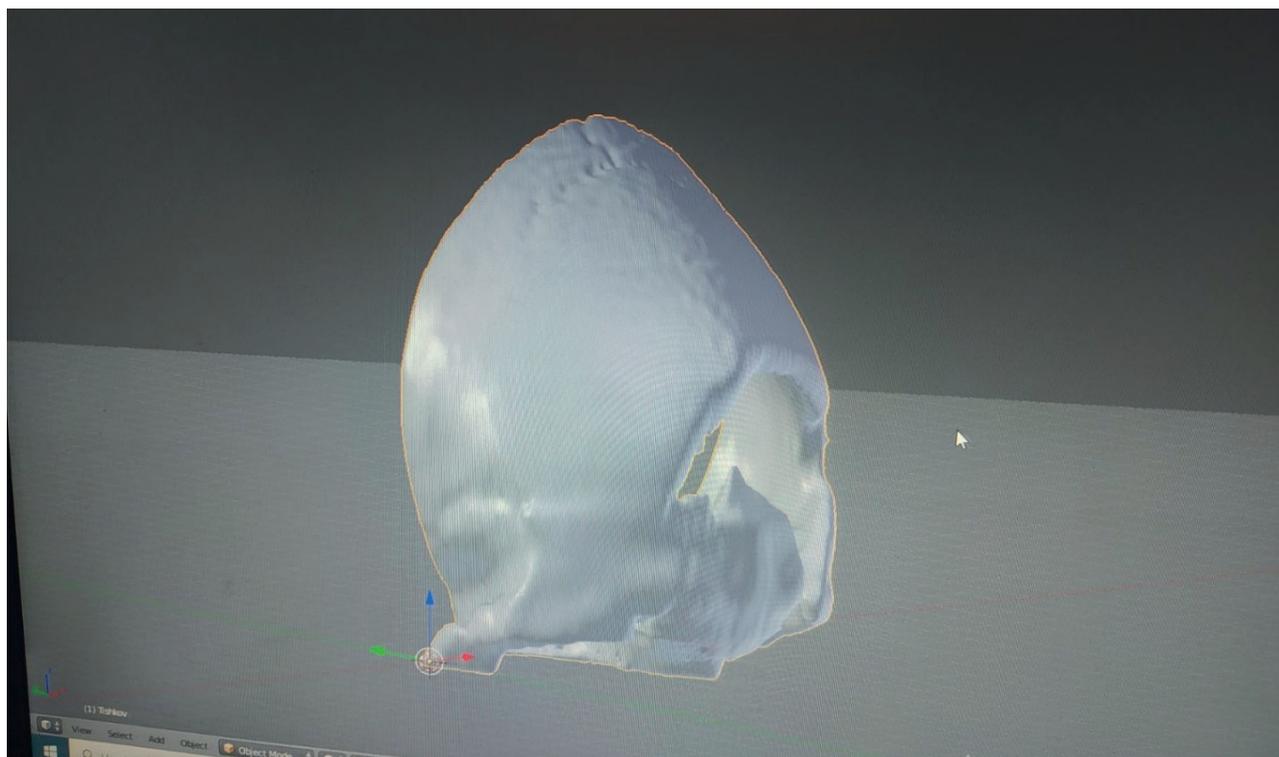


Рисунок 7 – Проектирование модели черепа в программе Blender.

1890 г. – А. Fraenkel использовал целлулоид для закрытия дефекта черепа. В дальнейшем от него отказались из-за низкой биосовместимости.

1890 г. – Р. Muller при небольших размерах костного окна (до 4 см) начал использовать расщепленный костный лоскут.

1893 г. – J. Booth и В. Curtis, для краниопластики в качестве материала был применен алюминий. Алюминий показал инфекционные осложнения во многих случаях. Также многие пациенты страдали эпилепсией после краниопластики с помощью алюминия.

1895 г. – J. Barth использовал для замещения дефектов свода черепа прокаленную трупную костную пластинку.

1899 г. – А.Д. Зворыкин использовал пластинки из смеси известковых солей, близких по составу к кости.

1903 г. – S. Sebileau в качестве материала для краниопластики использовал серебро. Это вызывало изменение цвета кожи из-за окисления.

1908 г. – Р. Maucloire и M. Rouvillois использовали свинец. Он характеризовался высоким уровнем токсичности, приводящей к развитию плумбизма у оперированных пациентов.

1912 г. – Е. Kane в качестве материала применил листовую слюду.

1913 г. – Е. Rehn применил рог быка.

1914 г. – Р. Maucloire применил подвздошную кость пациента.

1915 г. – Н. Morestin использовал аллотрансплантат, изготовленный из трупного хряща.

1915 г. – М. Reunier применил кость кролика.

1915 г. – Р. Muller применил грудину больного для краниопластики.

1916 г. – Р. Maucloire использовал кость слона.

1916 г. – К. Henschen применил кость буйвола.

1917 г. – лопатки коров, полученные из большой порции пищи, были использованы в краниопластике, названной «суповой костью».

1917 г. – D. Kuttner применил кость человекообразной обезьяны.

1929 г. – для краниопластики применена платина. Она показала хорошую биосовместимость без тканевой реакции, но ее использование не было широко распространено из-за ее дороговизны.

1938 г. – выполнение краниопластики у обезьян ПММА.

1939 г. – F. C. Grantand и N. C. Norcross описали клинику «синдрома трепанированных».

1940 г. – для пластики дефектов черепа начал использоваться ПММА.

1943 г. – О. Н. Fulcher впервые описал использование тантала. Однако из-за высокой теплопроводности пациенты страдали от головной боли при воздействии солнечных лучей или холода.

1943 г. – для краниопластики был применен виталлий (сплав кобальта, молибдена и хрома). Он уже был использован в качестве зубного имплантата и показал минимальную коррозию. Эксперименты на животных показали, что комбинированные металлы дают меньше тканевой реакции, чем чистые металлы.

1945 г. – E. Boldrey была применена нержавеющая сталь. Сетка из нержавеющей стали, являясь дешевле тантала в 290 раз, была пригодна для закрытия только малых дефектов вследствие ее значительной деформации при малейшей травме.

1949 г. – E. Busch применил полиэтилен. Однако он был слишком мягким для реконструкции крупных дефектов.

1958 г. – В. Oppenheimer доказал, что пластина из целлулоида обладает высокими канцерогенными свойствами.

1965 г. – D. Simpson при краниопластике применил титан.

1968 г. – A. Courtemanche и G. Thompson использовали силиконовый каучук, но его мягкость ограничивала его использование.

1968 г. – кремний был предложен в качестве материала для краниопластики, но его мягкая сборка ограничила использование.

1987 г. – технология SLA была представлена на автошоу в г. Детройте.

1990-е гг. – как потенциальный заменитель кости был представлен гидроксиапатит кальция, или биокерамика, так как морфологически схож с костью человека.

1998 г. – начало применения PEEK.

1999 г. – внедрение SLA в клиническую практику НИИ им. Н.Н. Бурденко.

2006 г. – стали применяться пластины из реперена.

2013 г. – в Дании был изготовлен фрагмент челюсти из титана с помощью 3D-печати и успешно имплантирован.

2014 г. – стал применяться костнозамещающий материал «Рекост» и его отвержденный вариант «Рекост-М».

Заключение

Интерес к краниопластике поддерживается не только эволюцией взглядов на оказываемые клинические эффекты, но и поиском «идеального материала» для закрытия дефекта. За всю историю их было проанализировано огромное множество: от подручных материалов древнейших цивилизаций и отливаемых инками золотых пластин, различных видов металла до современных высокотехнологичных полимеров, используемых в аэрокосмической промышленности. В настоящее время продолжают исследования, направленные на поиск оптимального пластического материала как биологического, так и небологического происхождения. Очевидно, что универсальный способ и материал для краниопластики, который мог бы использоваться для решения всех задач и проблем, связанных с закрытием дефектов черепа, найти в настоящий момент не удалось. В ближайшем будущем ожидается проведение эксперимен-

тов на стволовых клетках и разработка морфогенных белков.

Также стоит отметить что в настоящее время отмечается популяризация 3D-печати и 3D-моделирования, изготовления индивидуальных имплантов для реконструктивной нейрохирургии. Это связано со снижением стоимости данных технологий и с повышением их доступности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Офицеров А.А., Боровкова Н.В., Талыпов А.Э., Пономарев И.Н. Современные материалы для реконструкции костей свода черепа. *Трансплантология*. 2019; 11(3):234-243.
2. Мишинов С.В., Ступак В.В., Копорушко Н.А., Панченко А.А., Красовский И.Б., Десятых И.В. Трехмерное моделирование и печать в нейрохирургии. В книге: *VIII Всероссийский съезд нейрохирургов: Материалы съезда*. 2018: 169.
3. Мишинов С.В., Копорушко Н.А., Ларионов П.М., Мухамадияров Р.А., Зайдман А.М., Базлов В.А., Ступак В.В. Морфологическая характеристика реакций мягких тканей при имплантации титановых имплантатов для краниопластики. *Экспериментальное исследование. Современные проблемы науки и образования*. 2020; 4: 109.
4. Яриков А.В., Фраерман А.П., Леонов В.А., Столяров И.И., Гунькин И.В., Цыганков А.М. Хирургия дефектов черепа: обзор современных методик, материалов и аддитивных технологий. *Амурский медицинский журнал*. 2019;4 (28): 65-77.
5. Левченко О.В. Современные методы краниопластики. *Нейрохирургия*. 2010; 2: 5-13.
6. Тихомиров С.Е. Краниопластика пластинами «Реперен»® (экспериментальные и клинические результаты). *Пермский медицинский журнал*. 2009; 26(6): 54-59.
7. Тихомиров С.Е. Пластика костей свода черепа материалом «Реперен»®. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2010; 2(3):52-58.
8. Радкевич А.А., Гюнтер В.Э., Каспаров Э.В., Мамедов Р.Х., Синиук И.В. Реконструкция костных дефектов свода черепа с использованием имплантатов на основе никелида титана. В сборнике: *Актуальные вопросы современной хирургии: сборник научно-практических работ, посвященный 70-летию заведующего кафедрой общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача России, академика РАЕН, профессора, доктора медицинских наук Юрия Семеновича Винника*. 2018: 225-229.
9. Копорушко Н.А., Ступак В.В., Мишинов С.В., Орлов К.Ю., Астраков С.В., Вардосанидзе

В.К., Голобоков А.В., Бобылев А.Г. Этиология и эпидемиология приобретенных дефектов костей черепа, полученных при различной патологии центральной нервной системы, и число больных, нуждающихся в их закрытии, на примере крупного промышленного города. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;2: 120.

10. Копорушко Н.А., Мишинов С.В., Кангельдиев А.Э., Ступак В.В. Косметические результаты реконструктивных нейрохирургических вмешательств на черепе. *Политравма*. 2020;1: 47-55.

11. Кубраков К.М., Карпук И.Ю., Федукевич А.Ю. Реконструктивная аллопластика дефектов костей черепа титановыми имплантатами. *Новости хирургии*. 2011; 19(1): 72-76.

12. Копорушко Н.А., Ступак В.В., Мишинов С.В., Орлов К.Ю., Астраков С.В., Вардосанидзе В.К., Голобоков А.В., Бобылев А.Г. Эпидемиология и пидемиология и этиология приобретенных дефектов костей черепа на примере крупного промышленного города. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2019; 11(S): 209-210.

13. Геворков А.В., Давыдов Е.А., Сафаров Б.И., Ильин А.А., Коллеров М.Ю., Черемкин С.Н., Улитин А.Ю. Применение демпферных краниофиксаторов из нитинола при пластике дефектов черепа. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2010; 169(2): 69-73.

14. Мишинов С.В., Ступак В.В., Мамонова Н.В., Панченко А.А., Красовский И.Б., Лазуренко Д.В. Методы трехмерного прототипирования и печати в реконструктивной нейрохирургии. *Медицинская техника*. 2017; 2 (302): 22-26.

15. Мишинов С.В., Ступак В.В., Панченко А.А., Красовский И.Б. Реконструкция лобно-скуло-орбитальной зоны с использованием индивидуального титанового имплантата, созданного методом прямого лазерного спекания на 3D принтере. Клинический случай. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2017; 9(1): 80-82.

16. Андреева М.С., Климцева Е.Е., Киселев А.В., Чертков А.К. Возможности современной краниопластики. 3D моделирование дефектов черепа. В сборнике: *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы III Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, III Форума медицинских и фармацевтических ВУЗов России «За качественное образование»*. 2018: 803-807.

17. Мишинов С.В., Ступак В.В., Копорушко Н.А., Панченко А.А., Красовский И.Б., Десятых И.В. Применение индивидуальных титановых имплантатов, полученных методом трехмерной печати. В книге: *Второй Сибирский нейрохирургический конгресс: Сборник тезисов*. 2018: 82.

18. Мишинов С.В., Ступак В.В., Копорушко Н.А., Самохин А.Г., Панченко А.А., Красовский

И.Б., Десятых И.В., Киселев А.С. Реконструктивные нейрохирургические вмешательства с использованием индивидуальных титановых имплантатов. *Медицинская техника*. 2018; 3 (309): 5-7.

19. Гинзбург Е.Р., Старых В.С., Улунов Ю.Д., Дубовой А.В. Перелом протеза черепа. *Медицина в Кузбассе*. 2006; 5(2): 44-45.

20. Иванов О.В., Семичев Е.В., Собакарь Е.Г., Дрянных А.А., Шнякин П.Г., Милехина И.Е. Опыт пластики дефектов черепа титановыми сетчатыми имплантатами в Сибирском научно-клиническом центре ФМБА России. В сборнике: *Актуальные вопросы современной хирургии: сборник научно-практических работ, посвященный 70-летию заведующего кафедрой общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача России, академика РАЕН, профессора, доктора медицинских наук Юрия Семеновича Винника*. 2018: 285-289.

21. Иванов О.В., Семичев Е.В., Собакарь Е.Е., Дрянных А.А., Шнякин П.Е., Милехина И.Е. Опыт пластики обширных дефектов черепа титановыми имплантатами. В сборнике: *Современные технологии лечения пациентов с травмой опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы: Сборник статей научно-практической конференции*. Отв. ред. Т.Г. Рукша. 2019: 97-102.

22. Кравчук А.Д., Маряхин А.Д., Потапов А.А., Панченко В.Я., Комлев В.С., Новиков М.М., Охлопков В.А., Дувидзон В.Г., Латышев Я.А., Челушкин Д.М., Чобулов С.А., Александров А.П., Шкарубо А.Н. Применение аддитивных технологий в нейрохирургии. В сборнике: *Аддитивные технологии: настоящее и будущее: Материалы V международной конференции*. 2019: 253-274.

23. Коновалов Ан.Н., Пилипенко Ю.В., Элиава Ш.Ш. Технические особенности и осложнения краниопластики у пациентов после декомпрессивной трепанации черепа в остром периоде субарахноидального кровоизлияния. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2018;82(5):88-95.

24. Арушанян М.Ю. Коррекция дефектов черепа. *Евразийское Научное Объединение*. 2020;7-3 (65): 149-154.

25. Цех Д.В., Сакович В.П., Бухер М.М. Определение сроков вмешательств по закрытию дефектов свода черепа. *Гений ортопедии*. 2011; 1: 44-47.

26. Цех Д.В. Ранние реконструктивные вмешательства после декомпрессивных краниоэктомий. В сборнике: *Аспирантские чтения - 2010. Материалы докладов Всероссийской конференции «Молодые учёные - медицине»*. 2010: 48-50.

27. Тихомиров С.Е., Цыбусов С.Н., Кравец Л.Я. Использование материала «Реперен»® для пластики дефектов свода черепа (экспериментальные и клинические результаты). *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2010; 93(2): 121-124.
28. Иванов О.В., Семичев Е.В., Шнякин П.Г., Собакарь Е.Г. Пластика дефектов черепа: от аутокости к современным биоматериалам (обзор литературы). *Медицинская наука и образование Урала*. 2018; 19(3(95)): 143-149.
29. Пак О.И., Антоненко Ф.Ф., Сидоров Г.А., Дон О.А., Елицкий А.С., Назаров Д.В. Аутокраниопластика ребрами постоперационных костных дефектов черепа у детей. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2009;2 (20):32-41.
30. Еолчийн С.А., Потапов А.А., Серова Н.К., Катаев М.Г., Сергеева Л.А., Захарова Н.Е., Ван Дамм Ф. Реконструктивная хирургия краниоорбитальных повреждений. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2011; 75(2): 25-40.
31. Еолчийн С.А. Пластика сложных дефектов черепа имплантатами из титана и полиэтерэтеркетона (РЕЕК), изготовленными по cad/cam технологиям. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2014; 78(4): 3-13.
32. Гаврилова Л.О., Мишинов С.В., Аронов А.М., Мамонова Е.В., Мамонова Н.В., Гриф А.М. Разработка автоматизированной информационной системы проектирования и моделирования индивидуальных имплантатов, получаемых аддитивными методами, на примере замещения дефектов черепа. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;11-2: 209-213.
33. Левченко О.В., Шалумов А.З., Крылов В.В. Пластика дефектов лобно-глазничной локализации с использованием безрамной навигации. *Нейрохирургия*. 2010; 3: 30.
34. Гаيبов С.С.Х., Воробьев Д.П., Захарчук И.А., Захарчук Е.В. Пластика сложного гигантского дефекта черепа (клинический случай). *Университетская медицина Урала*. 2018; 4(3 (14)): 7-9.
35. Иванов А.Л., Сатанин Л.А., Агапов П.И., Рогинский В.В., Сахаров А.В. Компьютерное планирование и биомоделирование в лечении пациента со сложным посттравматическим дефектом и деформацией краниофациальной области (клиническое наблюдение). *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2012;2-3 (32-33): 144-151.
36. Левченко О.В., Шалумов А.З., Крылов В.В. Использование безрамной навигации для пластического устранения костных дефектов лобноглазничной локализации. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2011;3: 30-36.
37. Крылов В.В., Петриков С.С., Талыпов А.Э., Пурас Ю.В., Солодов А.А., Левченко О.В., Григорьева Е.В., Кордонский А.Ю. Современные принципы хирургии тяжелой черепно-мозговой травмы. Неотложная медицинская помощь. *Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2013; 4: 39-47.
38. Потапов А.А., Корниенко В.Н., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Охлопков В.А., Еолчийн С.А., Гаврилов А.Г., Захарова Н.Е., Яковлев С.Б., Шурхай В.А. Современные технологии в хирургическом лечении последствий травмы черепа и головного мозга. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012; 67(9): 31-38.
39. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Малков Ф.С., Очкал С.В., Полькин Р.А. Перспективы применения технологий 3D печати в Байкальском регионе. В книге: *Перспективы развития биомедицинских технологий в Байкальском регионе. Сборник тезисов Международной научной конференции*. 2019: 11-12.
40. Левченко О.В., Михайлюков В.М., Давыдов Д.В. Безрамная навигация в хирургии посттравматических дефектов и деформаций краниоорбитальной области. *Нейрохирургия*. 2013;3: 9-14.
41. Медведев М.П., Фомина М.А. 3D - печать как новая эпоха в медицине. *Новая наука: От идеи к результату*. 2016; 11-4: 16-19.
42. Ступак В.В., Копорушко Н.А., Мишинов С.В., Гузев А.К., Астраков С.В., Вардосанидзе В.К., Голобоков А.В., Бобылев А.Г. Эпидемиологические данные приобретенных дефектов черепа у больных, перенесших черепно-мозговую травму, на примере крупного промышленного города (Новосибирска). *Политравма*. 2019; 1: 6-10.
43. Иванов В.П., Ким А.В., Хачатрян В.А. 3D-печать в краниофациальной хирургии и нейрохирургии. Опыт ФГБУ «НМИЦ ИМ. В.А. Алмазова». *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2018; 3 (57): 28-39.
44. Дюсембеков Е.К., Исатаев Б.С., Садыкова Ж.Б., Аглаков Б.М., Ли К.Ю. Краниопластика: применение 3D имплантов для пластики дефекта черепа. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2016; 4: 82-
45. Сафонов М.Г., Строгий В.В. Применение 3D-печати в медицине. *Международный студенческий научный вестник*. 2015;3-3: 394-395.
46. Холодилов А.А., Яковлева А.В. Инновационное применение аддитивных технологий в медицине. *Молодой ученый*. 2019;5 (243): 35-38.
47. Чербыло С.А., Евсеев А.В., Ипполитов Е.В., Новикова Л.В., Панченко В.Я., Кравчук А.Д., Потапов А.А. Пластика дефектов черепа с использованием трехмерного моделирования и лазерной стереолитографии. *Перспективные материалы*. 2011;S13: 917-922.
48. Дюсембеков Е.К., Мирзабаев М.Ж., Аглаков Б.М., Садыкова Ж.Б. Компьютерное моделирование 3D имплантов для пластики дефекта

основания и свода черепа. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2017;2 (47): 4-13.

49. Тихомиров С.Е., Цыбусов С.Н., Кравец Л.Я., Фраерман А.П., Балмасов А.А. Пластика дефектов свода черепа и твердой мозговой оболочки новым полимерным материалом Реперен. *Современные технологии в медицине*. 2010;2: 6-11.

50. Мишинов С.В., Ступак В.В., Копорушко Н.А. Краниопластика: обзор методик и новые технологии в создании имплантатов. современное состояние проблемы. *Политравма*. 2018;4: 82-89.

51. Яриков А.В., Фраерман А.П., Леонов В.А., Перльмутгер О.А., Тихомиров С.Е., Яксаргин А.В., Смирнов П.В. Краниопластика: обзор материалов и методик. *Креативная хирургия и онкология*. 2019; 9(4): 278-284.

52. Мишинов С.В., Ступак В.В., Копорушко Н.А., Самохин А.Г., Панченко А.А., Красовский И.Б., Десятых И.В., Киселев А.С. Реконструктивные нейрохирургические вмешательства с использованием индивидуальных титановых имплантатов. *Медицинская техника*. 2018;3 (309): 5-7.

53. Левченко О.В., Крылов В.В. Современные методы краниопластики. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология*. 2009;1: 9-15.

54. Ступак В.В., Мишинов С.В., Садовой М.А., Копорушко Н.А., Мамонова Е.В., Панченко А.А., Красовский И.Б. Современные материалы, используемые для закрытия дефектов костей черепа. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;4: 38.

55. Левченко О.В., Крылов В.В. Современные методы краниопластики. *Справочник поликлинического врача*. 2009: 2: 63-66.

56. Chan D.Y.C., Mok Y.T., Lam P.K., Tong C.S.W., Ng S.C.P., Sun T.F.D. et al. Cryostored autologous skull bone for cranioplasty? A study on cranial bone flaps' viability and microbial contamination after deep-frozen storage at -80°C. *J Clin Neurosci*. 2017;42:81-83. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.04.016

57. Jin S., Kim S.D., Ha S.K., Lim D.J., Lee H., You H.J. Analysis of the factors affecting surgical site infection and bone flap resorption after cranioplasty with autologous cryopreserved bone: the importance of temporalis muscle preservation. *Turk Neurosurg*. 2018;28(6):882-888. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.21333-17.2

58. Alves Junior A.C., Hamamoto Filho P.T., Gonçalves M.P., Palhares Neto A.A., Zanini M.A. Cranioplasty: An Institutional Experience. *J Craniofac Surg*. 2018;29(6):1402-1405. DOI: 10.1097/SCS.00000000000004512

59. Honeybul S., Morrison D.A., Ho K.M., Lind C.R.P., Geelhoed E. A randomised controlled trial comparing autologous cranioplasty with custom-made titanium cranioplasty: long-term fol-

low-up. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160(5):885-891. DOI: 10.1007/s00701-018-3514

60. Malcolm J.G., Mahmooth Z., Rindler R.S., Allen J.W., Grossberg J.A., Pradilla G. et al. Autologous Cranioplasty is Associated with Increased Reoperation Rate: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2018;116:60-68. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.05.009

61. Lethaus B., Bloebaum M., Koper D., Poort-ter Laak M., Kessler P. Interval cranioplasty with patient-specific implants and autogenous bone grafts - Success and cost analysis. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2014;42(8):1948-1951. DOI: 10.1016/j.jcms.2014.08.006

62. Gilardino M.S., Karunanayake M., Al-Humsi T., Izadpanah A., Al-Ajmi H., Marcoux J. et al. A Comparison and Cost Analysis of Cranioplasty Techniques. *J Craniofac Surg*. 2015;26(1):113-117. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001305>

63. Семенов В.В., Верховина Ю.А. 3D-принтеры - основа нашего будущего. *Молодежный вестник ИрГТУ*. 2017; 4: 1.

64. Кашин В.А., Коваленко Р.А., Чербило В.Ю. Технические возможности индивидуального 3D-биомоделирования в нейрохирургии. В книге: *3D-технологии в медицине. Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции*. 2019: 14-15.

65. Коваленко Р.А., Пташников Д.А., Чербило В.Ю., Руденко В.В., Кашин В.А. Применение индивидуальных 3D моделей в хирургии позвоночника - обзор литературы и первый опыт использования. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2018; 10(3-4): 43-48.

66. Мишинов С.В., Ступак В.В., Мамуладзе Т.З., Копорушко Н.А., Мамонова Н.В., Панченко А.А., Красовский И.Б., Рабинович С.С., Ларькин В.И., Долженко Д.А., Новокшенов А.В. Использование трехмерного моделирования и трехмерной печати в обучении нейрохирургов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 11-6: 1063-1067.

67. Колмогоров Ю.Н., Успенский И.В., Маслов А.Н., Новиков А.Е., Тарасов Д.А., Мячин Н.Л., Гончаров А.Ю., Корзун А.С., Латыпов Т.Ф., Ядыков Д.А., Баязин-Парфенов И.В. Костно-замещающие имплантаты из материала «РЕКОСТ-М» на основе 3D-моделирования для закрытия посттравматических дефектов черепа: доклинические и клинические исследования. *Современные технологии в медицине*. 2018; 10(3): 95-103.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Яриков Антон Викторович, к.м.н., нейрохирург Приволжского окружного медицинского центра ФМБА России, Городской клинической больницы № 39, г. Нижний Новгород.

603001, г. Нижний Новгород, Нижневолжская наб., 2.
Тел.: +9506181354.
E-mail: anton-yarikov@mail.ru

Информация об авторах

Фраерман Александр Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, нейрохирург Городской клинической больницы № 39, ведущий научный сотрудник группы микро-нейрохирургии Приволжского исследовательского медицинского университета, г. Нижний Новгород.

603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.

Тел.: (831) 4222000.

E-mail: operacii39@mail.ru

Леонов Василий Александрович, нейрохирург Городской клинической больницы № 39, г. Нижний Новгород.

603028, г. Нижний Новгород, Московское шоссе, 144.

Тел.: (831) 2826603.

E-mail: valleomed@yandex.ru

Гунькин Иван Владимирович, к.м.н., нейрохирург Мордовской республиканской центральной клинической больницы, г. Саранск.

430013, г. Саранск, ул. Победы, 14/5, корп. 1.

Тел.: (8342) 760212.

E-mail: gunkiniv@mail.ru

Тихомиров Сергей Евгеньевич, к.м.н., нейрохирург Кинешемской центральной районной больницы, г. Кинешма.

155801, г. Кинешма, ул. Нагорная, 18.

Тел.: (49331) 55861.

E-mail: sergey.tikhomirov.1980@mail.ru

Макеев Дмитрий Алексеевич, нейрохирург Мордовской республиканской центральной клинической больницы, г. Саранск.

430013, г. Саранск, ул. Победы, 14/5, корп. 1.

Тел.: (8342) 760212.

E-mail: dima.makeev.1991@mail.ru

Явкин Михаил Николаевич, нейрохирург Мордовской республиканской центральной клинической больницы, г. Саранск.

430013, г. Саранск, ул. Победы, 14/5, корп. 1.

Тел.: (8342) 760212.

E-mail: mikjavkin@mail.ru

Цыганков Александр Михайлович, заведующий нейрохирургическим отделением Мордовской республиканской центральной клинической больницы, г. Саранск.

430013, г. Саранск, ул. Победы, 14/5, корп. 1.

Тел.: (8342) 760212.

E-mail: paraplegiya@yandex.ru

Смирнов Павел Васильевич, к.м.н., нейрохирург Городской клинической больницы № 39, г. Нижний Новгород.

603028, г. Нижний Новгород, Московское шоссе, 144.

Тел.: (831) 2826603.

E-mail: igorev_19931993@mail.ru

Смирнов Игорь Игоревич, нейрохирург Городской клинической больницы № 39, г. Нижний Новгород.

603028, г. Нижний Новгород, Московское шоссе, 144.

Тел.: (831) 2826603.

E-mail: pavliksmirnov@ya.ru

Яксаргин Алексей Владимирович, нейрохирург Городской клинической больницы № 40, г. Нижний Новгород.

603083, г. Нижний Новгород, ул. Героя Юрия Смирнова, 71.

Тел.: (831) 2170633.

E-mail: yaksargin@yandex.ru

Паркаев Михаил Валерьевич, нейрохирург Городской клинической больницы № 39, г. Нижний Новгород.

603028, г. Нижний Новгород, Московское шоссе, 144.

Тел.: (831) 2826603.

E-mail: mr.parkaev@yandex.ru

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В НАУЧНОМ ЖУРНАЛЕ «БЮЛЛЕТЕНЬ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ»

Научный журнал «Бюллетень медицинской науки» публикует оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, дискуссии. Тематика всех разделов отражает медицинскую направленность.

Редакция журнала «Бюллетень медицинской науки» при получении, оформлении и публикации статей руководствуется положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы». К печати принимаются материалы, оформленные в соответствии с этими требованиями.

ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, экспертным заключением (по требованию редакции) и визой научного руководителя.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, весь текст – через двойной интервал, ширина полей 2,5-3 см. В редакцию необходимо присылать два экземпляра.

3. В начале 1-й страницы пишутся инициалы и фамилии всех авторов, название статьи, учреждение, где была выполнена работа. На последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество всех авторов статьи, а также полный адрес, телефоны и E-mail (при наличии) автора, с которым редакция будет вести диалог. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

4. Объем оригинальной статьи должен составлять от 12 до 18 тысяч знаков с пробелами. Количество рисунков и таблиц должно соответствовать объему представляемой информации, по принципу «необходимо и достаточно». Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста и наоборот.

5. К статье необходимо приложить резюме на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице, размером примерно 0,5 страницы машинописи, в начале которого полностью повторить фамилии и инициалы авторов и название материала. В конце резюме с красной строки нужно указать 3-5 ключевых слов или выражений.

6. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Изложение материала должно быть ясным, без длинных введений и повторений. В работе должна использоваться международная система единиц СИ. Если исследование выполнялось на приборах, дающих показатели в других единицах,

необходимо последние перевести в систему СИ с указанием в разделе «Материал и методы» коэффициента пересчета либо компьютерной программы, в которой этот пересчет производился.

7. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

8. Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

9. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, первые два слова из названия статьи, номер рисунка, обозначается верх и низ рисунка словами «верх» и «низ» в соответствующих местах. Подписные подписи даются на отдельном листе с обозначением фамилии автора и названия статьи, с указанием номера рисунка, с объяснением значений всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. Особые требования автора по размещению рисунков учитываются при верстке при их обозначении в макете.

10. Таблицы должны быть наглядными, иметь название, порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть ссылка в статье. Оформляются таблицы аналогично рисункам.

11. Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1. «Введение», 2. «Цель исследования»; 3. «Материал и методы»; 4. «Результаты»; 5. «Обсуждение»; 6. «Выводы» или «Заключение». Возможно объединение 4-го и 5-го разделов в один, т. е. «Результаты и обсуждение». Во «Введении» приводится краткое изложение сути проблемы. «Цель (и) работы» содержит 2-3 предложения, ясно и четко ее формулирующие. Возможно использование дробления цели на задачи. В этом случае раздел обозначают как «Цели и задачи». «Материал и методы» включает в себя подробное изложение методик исследования, аппаратуры, на которой оно проводилось, количество и характеристику пациентов с разбивкой их по полу и возрасту, с указанием средних вели-

чин. Обязательно указывается принцип разбиения на группы пациентов, а также дизайн исследования. Если исследование было рандомизированным, указывается принцип рандомизации. Данный раздел должен содержать максимальную информацию, что необходимо для последующего возможного воспроизведения результатов другими исследователями, сравнения результатов аналогичных исследований и возможного включения данных статьи в мета-анализ. В конце раздела «Материал и методы» выделяется подраздел «Обработка данных», в котором подробно указывается, какими методами обработки данных пользовался автор. Средние величины приводятся в виде $M \pm a$, где M – среднее арифметическое, a – среднее квадратичное отклонение. В тексте статьи и в таблицах при указании достоверности желательно приводить полное значение p ($p=...$, а не $p<...$). Коэффициенты корреляции приводить только с указанием их достоверности, т.е. со значением p , например ($r=0,435$; $p=0,006$).

12. Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, каждый источник с новой строки под порядковым номером. Нумерация осуществляется по мере цитирования их в статье. Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями Ванкуверского стиля. За правильность приведенных в литературном спи-

ске данных ответственность несет автор. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

13. Текст следует дублировать в электронном виде в текстовом редакторе Word (текст набирается без абзацных отступов, без переносов) присылать на CD-диске и (или) E-mail редакции с отметкой «Для «Медицинского обозрения». Каждый рисунок / фото формировать отдельным файлом с расширением .tif или .jpeg, с разрешением не менее 300 dpi. Таблицы и диаграммы необходимо дублировать дополнительно в формате Excel, название файла должно быть одноименное с основным файлом формата Word.

14. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей. Рецензии на статьи будут отправлены авторам при наличии письменного запроса.

15. За опубликование рукописей аспирантов плата не взимается. Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи обратно не возвращаются.

Контактные данные редакции:

656038, РФ, Алтайский край, Барнаул,

пр. Ленина, 40, кабинет 220.

Телефон: +7(3852) 566869.

E-mail: bmn@agmu.ru www.bmn.asmu.ru