



SOUTH KAZAKHSTAN  
**MEDICAL  
ACADEMY**



«ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫ»

# ХАБАРШЫСЫ

«ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ»

# ВЕСТНИК

OF THE SOUTH-KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY

# VESTNIK

№4 (88), 2019

РЕСПУБЛИКАЛЫҚ  
ҒЫЛЫМИ ЖУРНАЛ

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ  
НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

REPUBLICAN  
SCIENTIFIC JOURNAL

ОҢТУСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫНЫҢ ХАБАРШЫСЫ

№ 4 (88), 2019

РЕСПУБЛИКАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ ЖУРНАЛ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
“VESTNIK”

of the South-Kazakhstan medicina academy  
REPUBLICAN SCIENTIFIC JOURNAL

Основан с мая 1998 г.

**Учредитель:**

АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»

Журнал перерегистрирован Министерством информации и коммуникаций Республики Казахстан Регистрационное свидетельство №17199-ж от 04.07.2018 года.  
ISSN 1562-2967

«Вестник ЮКМА» зарегистрирован в Международном центре по регистрации сериальных изданий ISSN(ЮНЕСКО, г.Париж,Франция), присвоен международный номер ISSN 2306-6822

Журнал индексируется в КазБЦ; в международной базе данных Information Service, for Physics, Electronics and Computing (InspecDirect)

Адрес редакции:  
160019 Республика Казахстан,  
г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1  
Тел.: 8(725-2) 40-22-08, 40-82-22(5113)  
Факс: 40-82-19  
www.ukgfa.kz, ukgma.kz  
E-Mail: medacadem@rambler.ru,  
raihan\_ukgfa@mail.ru

Тираж 40 экз. Журнал отпечатан в типографии ОФ «Серпилис», г. Шымкент.

**Главный редактор**

Рысбеков М.М., доктор мед. наук., профессор

**Заместитель главного редактора**

Нурмашев Б.К., кандидат медицинских наук, асс.профессор

**Редактор научного журнала**

Шаймерденова Р.А.,член Союза журналистов СССР и Казахстана

**Редакционная коллегия:**

Абдурахманов Б.А., кандидат мед.н., доцент  
Абуова Г.Н., кандидат мед.н., доцент  
Анартаева М.У., доктор мед.наук, доцент  
Душанова Г.А., доктор мед.наук, профессор  
Кауызбай Ж.А., кандидат мед.н., доцент  
Ордабаева С.К., доктор фарм.наук, профессор  
Орманов Н.Ж., доктор мед.наук, профессор  
Сагиндыкова Б.А., доктор фарм.наук, профессор

Сисабеков. К.Е., доктор мед. наук, профессор  
Шертаева К.Д., доктор фарм.наук, профессор

**Редакционный совет:**

Бачек Т., асс.профессор(г.Гданьск, Республика Польша)  
Gasparyan Armen Y., MD, PhD, FESC, Associated Professor (Dudley, UK)  
Георгиянц В.А., д.фарм.н., профессор (г.Харьков, Украина)  
Дроздова И.Л., д.фарм.н., профессор (г.Курск, Россия)  
Корчевский А. Phd, Doctor of Science (г.Колумбия, США)  
Раменская Г.В., д.фарм.н., профессор (г.Москва, Россия)  
Чолпонбаев К.С., д.фарм.н., проф. (г. Бишкек, Кыргызстан)  
Халиуллин Ф.А., д.фарм.н., профессор (г.Уфа, Россия)  
Иоханна Хейкиля, (Университет JAMK, Финляндия)  
Хеннеле Титтанен, (Университет LAMK, Финляндия)  
Шнитовска М.,Prof.,Phd., M.Pharm (г.Гданьск, Республика Польша)

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

МРНТИ 76.29.39; 76.29.62

М.М. Сахипов

Казахско-Российский медицинский университет, Алматы, Республика Казахстан

### ОСЛОЖНЕНИЯ В БЛИЖАЙШЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С ОЧАГОВЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ

#### РЕЗЮМЕ

В ближайшем и раннем послеоперационном периоде у больных с очаговыми поражениями печени из 81 оперированных пациентов основной группы у 16 (19,7%) отмечены различные осложнения. После всех обширных резекции печени различные осложнения в контрольной и основной группах наблюдались в 54,9% и 20,9%. У больных, оперированных с 2004 г, удалось добиться значительного снижения общего количества осложнений более чем в 2,5 раза. Послеоперационная летальность после различного объема резекции печени по поводу очаговых заболеваний печени составила 10 (5,2%) пациентов, а основной причиной летальных исходов явилась острая послеоперационная печеночная недостаточность.

**Ключевые слова:** очаговое поражение печени, осложнение, ближайший послеоперационный период, основная группа, контрольная группа, летальность

**Актуальность** Структуру очаговых поражений печени составляют многочисленные и различные формы на разных стадиях их развития, представленные злокачественными, доброкачественными новообразованиями, паразитарными поражениями (1, 2, 3). Увеличение частоты заболеваний и выявляемости очаговых поражений печени привело к значительному росту количества пациентов, которым потребовалась хирургическая помощь. Резекция печени остается операцией выбора среди многочисленных хирургических подходов в ведении этой категории больных (4, 5). Однако, несмотря на достаточно высокий уровень развития современной гепатологии, результаты хирургического лечения больных оставляют желать лучшего. Это в первую очередь связаны встречающимися осложнениями в ближайшем послеоперационном периоде (6, 7, 8).

**Материалы и методы** Нами проведен анализ непосредственных результатов после хирургического лечения методом резекций печени у 193 больных, оказанного больным с различными очаговыми заболеваниями печени в возрасте от 2 до 73 лет за период с 1990 по 2017гг. в отделе хирургии печени ННЦХ им. А.Н.Сызганова и №7 городской клинической больницы г. Алматы. Тактические и технические подходы в выполнении резекций печени в различные периоды хирургической деятельности в клинике существенно отличались. В связи с этим были выделены две исследуемые группы.

В основную (I) группу были включены 81 пациент (4 больным в различные сроки после первой операции выполнены резекции и больные определены нами, как вновь поступившие больные) с очаговыми заболеваниями печени, оперированные с 2004 по 2017гг. У больных в процессе диссекции паренхимы печени применяли ультразвуковой гармонический скальпель, при обработке сосудисто-секреторных элементов по линии рассечения паренхимы выполняли наложение танталовых клипс. Гемостаз резецированной поверхности достигали аргоновой коагуляцией и адгезией пластин ТахоКомба (фирмы «Nuscomed», Австрия). С целью профилактики и восполнения больших кровопотерь операции сопровождалась сосудистой изоляцией в виде приема Прингла. Реинфузия крови при массивных кровопотерях производилась с применением кровосберегающего оборудования «Секвестр -1000».

Группу клинического сравнения (контрольная, II-группа) составили 112 пациентов, которым выполнены различного объема резекции печени в НЦХ им. А.Н.Сызганова с 1990 по 2003гг. Операции больным производились по общепринятой ранее технике оперативных вмешательств на печени с помощью диатермокоагуляции, прошивания паренхимы печени П-образными швами Кузнецова-Пенского и его модификациями (частью с оментоге-патопексией), без приема Прингла, наложения ТахоКомба и использования аппаратов кровосбережения.

В основной группе экономные и обширные резекции составили 19 и 62, в контрольной группе – 41 и 71 соответственно.

Характер, специфика и частота осложнений в каждой группе категории операций по объему оперативного вмешательства имеют существенные различия. Мы провели сравнительный анализ отдельно, с учетом выполненного объема оперативного лечения и по группам.

В раннем послеоперационном периоде наблюдали различные осложнения. Все осложнения выделены как и во всех специализированных клиниках на специфические и неспецифические.

К специфическим отнесены осложнения, непосредственно связанные с операциями на печени у больных с очаговыми заболеваниями печени: кровотечения, острая печеночная недостаточность, желчеистечение в брюшную полость, секвестрация ткани печени с некрозом, скопление жидкости в зоне культи печени, поддиафрагмальные, подпеченочные абсцессы.

К неспецифическим осложнениям отнесли те, которые характерны для любой обширной травматичной операции на органах брюшной полости (тромбозы, эмболии, перитонит, пневмонии, нагноение послеоперационной раны, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения).

#### Результаты исследования.

##### Осложнения после хирургического лечения в основной группе

Из 81 оперированных больных основной группы у 16 (19,7%) отмечены различные осложнения в ближайшем и раннем послеоперационном периоде. Удельный вес осложнений среди больных после экономных и обширных резекций мало отличались друг от друга: у 3 (15,8%) и 13 (20,9%), соответственно. Характер и количество осложнений после экономных и обширных резекций у больных основной группы с различными очаговыми заболеваниями печени представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Осложнения после резекции печени среди больных основной группы

Осложнения	Экономные резекции (n = 19)		Обширные резекции (n = 62)	
	n	%	n	%
Специфические:	6		25	
количество больных с осложнениями	3	15,8	13	20,9
<i>кровотечение в брюшную полость</i>	-	-	1	1,6
<i>наружный желчный свищ</i>	1	5,3	1	1,6
<i>желчный перитонит</i>	-	-	1	1,6
<i>печеночная недостаточность</i>	-	-	6	9,7
<i>скопление жидкости под диафрагмой</i>	2	10,5	4	6,5
<i>плеврит</i>	3	15,8	12	19,4
Неспецифические:	2		8	
количество больных с осложнениями	2	10,5	5	8,1
<i>нагноение послеоперационной раны</i>	2	10,5	3	4,8
<i>острая сердечная недостаточность</i>	-	-	1	1,6
<i>пневмоторакс</i>	-	-	3	4,8
<i>эвентрация</i>	-	-	1	1,6
Количество осложнений всего	7		33	
Количество больных с осложнениями всего	3	15,8	13	20,9

Среди больных, перенесших экономную резекцию печени, у одной больной наблюдалось два специфических осложнения: реактивный плеврит и наружный желчный свищ. У двоих пациентов отмечено иное сочетание двух специфических осложнений – пропотной плеврит и локальное скопление жидкости в прикультевой зоне.

Из неспецифических осложнений после операции все два осложнения в виде нагноения раны отмечены у тех больных, у которых послеоперационное течение протекало со специфическими осложнениями.

В наших наблюдениях у больных с экономными резекциями печени скопление жидкости в плевральных полостях встречалось независимо от стороны поражения печени, в двух случаях наблюдалось с обеих сторон и не требовало специфического лечения. Такой гидроторакс отмечался в объеме не более 150 мл и

свидетельствовал о его реактивном характере как ответная реакция на прилегающую к диафрагме зону оперативного воздействия на печени.

Скопление жидкости в прикультевых зонах с самостоятельным их рассасыванием, без каких-либо активных хирургических манипуляций, наблюдалось по данным УЗИ у 12 больных. Размеры их были незначительными, их возникновение было неизбежным преимущественно в зоне оперативного воздействия на печени. Ни одного случая со вскрытием инфицированного скопления – абсцесса лапаротомным способом или по Мельникову у пациентов в основной группе с экономными резекциями печени не было отмечено.

Наружный желчный свищ с последующим самостоятельным закрытием наблюдался у одного (5,3%) пациента с экономной резекцией печени.

Осложнения после обширных резекций протекали в 33 случаях у 62 больных. Это более обширная категория операций, сопровождающаяся тяжелым послеоперационным течением и специфическими осложнениями с летальными исходами.

Среди 13 больных с обширной резекцией печени наблюдались 25 специфических осложнений. Неспецифические – в 8 случаях у 5 оперированных пациентов. Из них: у 8 больных отмечалось по одному, у 4 – по два, у 3 – по 3 и у 2 пациентов – по 4 осложнения.

Осложнения, связанные с желчеистечением из раневой культи оставшейся печени, наблюдали в двух случаях. В одном из них подтекание желчи не приняло ограниченного характера и развился желчный перитонит. На 4 сутки выполнена операция релапаротомия с дополнительным прошиванием мелкого желчного протока, откуда поступала желчь в свободную брюшную полость. Релапаротомная операция у этой больной завершена дополнительным наружным дренированием желчного дерева через культю пузырного протока, санацией и дренированием брюшной полости. Больная выписана по улучшению ввиду условно-радикально выполненной операции по поводу альвеококкоза печени.

Выпот в поддиафрагмальную, подпеченочную, прикультевую области после обширной резекции привел у всех 4 больных к накоплению в ней крови и желчи. В диагностике и лечении патологии прикультевой зоны со скоплением желчи решающая роль принадлежала УЗИ, с помощью которого щадящее пунктирно-аспирационное лечение проведено у всех 4 пациентов с хорошим непосредственным результатом. Дренажи были удалены в различные сроки от 3 до 21 суток под динамическим ультразвуковым мониторингом состояния полости скопления патологической жидкости. Возникновения гнойных поддиафрагмальных, окологепаточных абсцессов у больных не наблюдалось.

Достаточно серьезным осложнением в раннем послеоперационном периоде явилось кровотечение в брюшную полость, которое наблюдалось среди больных с обширной резекции печени в одном случае. Внутривнутрибрюшное кровотечение после операции привело к экстренной релапаротомии, при которой причиной геморрагии явилось диффузное кровотечение из мелких сосудов на сформированной резекционной поверхности печени. В послеоперационном периоде развилась острая печеночная недостаточность средней степени тяжести, которую интенсивными консервативными мероприятиями удалось разрешить и пациентка выписана по выздоровлению на 29 сутки после операции.

Пневмоторакс у всех 3 больных развился в результате вскрытия диафрагмы при случаях прорастания очагового поражения в купол диафрагмы. У двоих больных была выполнена резекция диафрагмы, у одного – ятрогенная перфорация при мобилизации и выделении пораженной опухолью доли печени с последующим ушиванием мышечно-апоневротической части диафрагмы. Операции заканчивались дренированием плевральных полостей и после контрольной рентгенографии грудной клетки дренажи были удалены в течение первых трех суток после операции.

Наиболее тяжелым и частым осложнением раннего послеоперационного периода явилась острая печеночная недостаточность, которая наблюдалась у 6 (9,7%) пациентов с обширной резекцией печени. Следует отметить, что у 8 больных она была и при поступлении больных в стационар. Все эти случаи острой печеночной недостаточности в предоперационном периоде были у больных с обширными поражениями печени. У 7 больных в результате предоперационной подготовки и декомпрессии желчного дерева удалось разрешить печеночную недостаточность или перевести тяжелую и средней тяжести недостаточность в более легкую форму.

Послеоперационная летальность в основной группе пациентов составила 2,5%, то есть 2 больных. Причиной летального исхода у пациентов явилась острая послеоперационная печеночная недостаточность.

*Осложнения после хирургического лечения в контрольной группе*

В ближайшем послеоперационном периоде у больных с очаговыми заболеваниями печени, перенесших резекцию печени, наблюдались различные по характеру и тяжести осложнения. В связи с этим, для своевременного выявления послеоперационных, в частности специфических осложнений, всем больным

основной группы в качестве скрининга обязательно проводили УЗИ в динамике: на 2-3 сутки, на 5, 8-10 сутки и перед выпиской. При осложненном течении послеоперационного периода по показаниям проводили эхографическое исследование.

Характер и количество осложнений после операций экономных и обширных резекций у больных контрольной группы представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Осложнения после резекции печени среди больных контрольной группы

Осложнения	Экономные резекции (n = 41)		Обширные резекции (n=71)	
	n	%	n	%
<b>Специфические:</b>	11		62	
количество больных с осложнениями	8	19,5	38	53,5
<i>кровотечение в брюшную полость</i>	-	-	5	7,0
<i>наружный желчный свищ</i>	1	2,4	3	4,2
<i>желчный перитонит</i>	-	-	1	1,4
<i>печеночная недостаточность</i>	1	2,4	8	11,2
<i>скопление жидкости</i>	3	7,3	4	5,6
<i>секвестрация печеночной ткани</i>	1	2,4	2	2,8
<i>околопеченочный абсцесс</i>	-	-	3	4,2
<i>плеврит</i>	5	12,2	36	50,7
<b>Неспецифические:</b>	5		20	
количество больных с осложнениями	5	12,2	16	22,5
<i>нагноение послеоперационной раны</i>	3	7,3	6	8,4
<i>гнойный перитонит</i>	-	-	2	2,8
<i>анафилактический шок</i>	1	2,4	-	-
<i>тромбоэмболия легочной артерии</i>	-	-	1	1,4
<i>острая сердечная недостаточность</i>	-	-	1	1,4
<i>пневмония</i>	1	2,4	4	5,6
<i>пневмоторакс</i>	-	-	2	2,8
<i>эмпиема плевры</i>	-	-	2	2,8
<i>эвентрация</i>	-	-	2	2,8
Количество осложнений всего	16		82	
Количество больных с осложнениями, всего	9	21,9	39	54,9

Среди 112 пациентов, которым выполнены различного объема резекции печени, у 46 (41,1%) развились различные послеоперационные специфические осложнения. Неспецифические осложнения возникли у 21 (18,7%) пациента.

Частота специфических и неспецифических осложнений, а также количество самих пациентов с различными осложнениями существенно отличались в зависимости от объема выполненной операции. Общее количество больных с различными осложнениями среди выполненного ряда экономная резекция печени – 9 (21,9%), в числе обширная резекция печени – 39 (54,9%) пациентов.

Это отличие не менее отчетливо проявляется при анализе специфических осложнений у больных с экономными и обширными резекциями: в 19,5% после экономной резекции печени и у 53,5% больных с обширной резекции печени.

В контрольной группе, так же как и в основной, в послеоперационном периоде у одного больного отмечалось не одно, а как правило, несколько осложнений. Нередко одно осложнение могло служить следствием следующего или некоторые осложнения были взаимообусловлены.

Из всех послеоперационных осложнений большой удельный вес занимало скопление жидкости в плевральной полости или в полостях с обеих сторон. Необходимо отметить, что из числа обширных резекций плеврит той или иной степени проявлялся у большего количества больных, чем представлено в таблице. Случаи гидроторакса, в частности с малым скоплением жидкости преимущественно в плевральных синусах, не включены в данные контрольной группы. Включены те больные, у которых скопление экссудата приводило к

повышению общей температуры тела до гектических показателей, которые нуждались хотя бы в однократной плевральной пункции или больные, у которых плеврит был на фоне пневмонии или с инфицированием.

Выраженность гнойно-воспалительных осложнений специфического и неспецифического характера была различной – от незначительного нагноения раны до развития эмпиемы плевры и полиорганной недостаточности.

Высокая частота легочно-плевральных осложнений связана, в первую очередь, с обширностью операционной травмы печени и большой остаточной полостью при гемигепатэктомиях. В ложе удаленной полупечени перемещаются частично петли толстого и тонкого кишечника, смещается незначительно печень, более плоскую форму приобретает соответствующий купол диафрагмы. Здесь скапливаются в первые сутки после операции остатки крови, желчи, продукты микрораспада и экссудат. В связи с этим, соответствующая плевральная полость, ограниченная от обширной остаточной полости только тонкой диафрагмой, частично десерозированной при мобилизации печени, не может «не реагировать» на скопление некротизированных тканей и жидкости.

Среди больных, перенесших экономную резекцию печени лишь у двоих отмечалось одновременно два осложнения. Семеро больных имели послеоперационное течение с одним осложнением, которые удалось разрешить различными специфическими консервативными мероприятиями. В том числе, у одного больного после выполненной левосторонней боковой секционэктомии в первые сутки после операции отмечалось резкое повышение трансаминаз, возрастание билирубина от нормального исходного значения до 51ммоль/л. Клиника компенсированной острой печеночной недостаточности купирована на 7 сутки консервативными мероприятиями.

Даже при тщательном лигировании сосудисто-протоковых структур по линии резекции отмечалось кровотечение и желчеистечение из мелких сосудов, расположенных на раневой поверхности, что приводило к развитию прикультевых скоплений крови и желчи. Скопление жидкости под диафрагмой, аналогично плевральному скоплению выявлено посредством УЗИ и отмечено у 3 (7,3%) больных с экономной резекцией печени. Инфицирование скопления клинически наблюдалось на 4-6 сутки. Ситуация была разрешена с помощью малоинвазивной хирургической технологии – пункции и наружного дренирования под контролем УЗИ.

Анафилактический шок с летальным исходом развился у одного больного после внутривенного введения гемодеза. Интенсивные реанимационные мероприятия не привели к купированию состояния. Из больных с экономной резекции печени данный случай является единственным с летальным исходом.

Наибольшее количество осложнений отмечается при выполнении обширной резекции печени. У 39 больных имелось 82 различных осложнений. Экссудативный плеврит наблюдался у половины пациентов, перенесших обширные и предельно расширенные резекции.

Одним из тяжелых осложнений после обширной резекции печени явилось кровотечение, отмеченное у 5 (7,0%) больных. Кровотечение у троих пациентов потребовало релапаротомии, а у двоих больных с помощью консервативных мер с гемостатической терапией удалось остановить паренхиматозное кровотечение из культи печени. При обширных резекциях, надежная профилактика послеоперационных кровотечений заключалась в анатомическом выполнении резекций, в отсутствии конфликта с магистральными сосудами. У 4 указанных больных с кровотечениями техника резекций в той или иной степени уклонялась от анатомической резекции в виду распространения образования печени за пределы удаляемых сегментов, прорастания в афферентные долевые сосуды в одном случае. Кроме того, всем больным контрольной группы накладывались транспеченочные блоковидные швы, применения фибрин-коллагеновой субстанции на резекционную поверхность печени не производилось.

Следствием несовершенства традиционных способов резекций и гемостаза явилось развитие таких специфических осложнений, как околопеченочные абсцессы – у троих больных, секвестрация ткани печени - у двоих, скопление различной жидкости под диафрагмой или в зоне у культи резецированной печени – у четверых. Желчные осложнения наблюдались у четырех пациентов, в том числе с желчным перитонитом в одном случае.

В диагностике и хирургическом лечении жидкостных и гнойных скоплений в брюшной полости решающая роль и в контрольной группе оперированных, принадлежала УЗИ, с помощью которого щадящее пункционно-аспирационное малоинвазивное лечение проведено у всех пациентов с ограниченными скоплениями. Только у одного больного выполнена релапаротомия и наружное дренирование остаточной полости.

Применение при осложнениях после резекции печени малоинвазивных вмешательств с использованием УЗИ позволило избежать у ряда больных выполнения повторных и, нередко, сложных оперативных вмешательств на органах брюшной полости, снизить травматичность корректируемых операций.

Желчные свищи и желчный перитонит возникли вследствие истечения желчи из вне- и внутривенных протоков в результате незамеченных во время резекции печени непрошитых протоковых элементов на резекционной поверхности печени и незамеченного повреждения внепеченочного протока. Интенсивность и объем истечения желчи зависели от диаметра и протяженности повреждения секреторного протока. Незначительное истечение желчи отмечалось при нелигированных мелких желчных ходов. Свищи в этих случаях закрылись самостоятельно в различные сроки до 8,5 мес. У одной больной после выполненной обширной резекции печени наблюдали желчный перитонит. Пациенту выполнена релапаротомия с санацией, наружным дренированием желчного дерева и перитонеальным диализом. Послеоперационный исход у больного явился летальным.

Секвестрация участков паренхимы печени отмечена у двоих пациентов с «фиссуральным» способом. Причиной секвестрации послужило вовлечение в гемостатический шов сосудов и желчных протоков оставшейся части печени. Оперативное удаление в одном случае и самостоятельное отхождение различного размера секвестров печеночной ткани (у одного больного через сформированный на месте дренажа свищевой ход) привело больных к клиническому выздоровлению.

Одним из наиболее частых и тяжелых осложнений после обширной резекции печени в контрольной группе явилась острая печеночная недостаточность, которая развилась у 8 (11,2%) больных и составила от всего числа больных контрольной группы 9 пациентов, то есть 8%. Значительную роль в высокой частоте острой печеночной недостаточности сыграли объем кровопотери, длительность операции, сопутствующий цирроз печени и отсутствие фармакологической протекции ткани печени. Кроме того, немаловажное значение имело техническое исполнение оператором категории обширной резекции печени.

Острая печеночная недостаточность в послеоперационном периоде у 4 больных была компенсированной и субкомпенсированной и у 4 - декомпенсированной, что явилось у пациентов причиной летального исхода.

Неспецифические осложнения в ряду экономных и обширных операций на печени также имели различную частоту среди оперированных больных. В ряду экономная резекция печени неспецифический характер осложнений имел место у 5 (12,2%), а из числа больных с обширной резекции печени – у 16 (22,5%) пациентов.

Причинами послеоперационного гнойного перитонита у двоих больных явились: несостоятельность швов билиодигестивного анастомоза и прорыв подпеченочного абсцесса в свободную брюшную полость. В обоих случаях выполнена релапаротомия, однако у одного пациента наступил летальный исход.

Тромбоэмболию легочной артерии с летальным исходом наблюдали у одного (1,4%) больного. В этиологии данного осложнения, по всей видимости, сыграли массивная интраоперационная кровопотеря и, связанный с ней, большой объем гемотранфузионных мероприятий, раковый характер заболевания, неадекватность мероприятий, направленных на профилактику тромбоэмболических осложнений.

Диагностическая и лечебная торакоскопия с наружным дренированием плевральной полости оказалась эффективным вмешательством у пациентов с эмпиемой плевры и сыграла свою роль в благоприятном исходе послеоперационного осложнения.

Релапаротомия в послеоперационном периоде выполнена по различным показаниям у 8 (7,1%) больных. У двоих из них повторное оперативное лечение завершилось в раннем послеоперационном периоде летальным исходом.

Летальность из числа 112 больных контрольной группы, которым выполнены различного объема резекции печени по поводу различных очаговых заболеваний печени, отмечена в 8 (7,1%) случаях. Показатель летальности также, как и частота послеоперационных осложнений, зависел от объема выполненной резекции, распространенности очагового заболевания с вовлечением магистральных сосудистых структур и интраоперационной кровопотерей, наличия сопутствующего цирроза печени.

#### **Выводы**

Таким образом, на непосредственные результаты оперативного лечения очаговых заболеваний печени первостепенное значение имеет объем резекции и осложнения. Отработанное техническое исполнение резекций в комплексе с наличием современного технического оснащения и разработанных способов позволяет уменьшить количество общих осложнений с 42,9% до 19,7%, а при обширных резекциях – с 54,9% до 20,9%. Общая послеоперационная летальность снизилась с 7,1% до 2,5%.



### Литература

1. Рудаков В.А. Очаговые поражения печени. Диагностика и лечение: дисс. докт. мед. наук. – Омск, 1995. – 366 с.
2. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. - М.: Практическая медицина, 2005. – 312 с.
3. Rudiger HA, Kang KJ, Sindram D, Riehle HM, Clavien PA. Comparison of ischemic preconditioning and intermittent and continuous inflow occlusion in the murine liver // Ann. Surg. – 2002. – 235. – P. 400–407.
4. Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени (руководство для хирургов). – М., 2003. – 162 с.
5. Альперович Б.И. (ред.) Хирургия печени и желчных путей. – Томск. 1997. – 607 с.
6. Вишневский В.А. и др. Пути улучшения результатов обширных резекций печени // Анн. хир. геп. – 2005. - Т.10, №1. – С. 12-17.
7. Скипенко О.Г., Завенян З.С., Багмет Н.Н. и др. Резекция печени: ближайшие результаты 132 операций // Анн. хир. геп. – 2006. - Т.11, № 4. – С.28-37.
8. Jaeck D. et al. Surgical resection of HCC. Post-operative outcome and long-term results in Europe: an overview // Liver Trans. - 2004. – Vol. 10.2.supl.1. – P. 58-63.

### Түйін

Сахипов М.М.

Қазақ-Ресей медицина университеті, Алматы қаласы, Қазақстан

#### БАУЫРДЫҢ ОШАҚТЫ АУРУЛАРЫНДА ОПЕРАЦИЯДАН КЕЙІНГІ КЕЗЕҢДЕ КЕЗДЕСЕТІН АСҚЫНУЛАР

Бауырдың ошақты зақымдануылары бар науқастарда операциядан кейінгі ерте кезеңде операция жасалған негізгі топтағы 81 науқастың 16-сында (19,7%) әртүрлі асқынулар кездесті. Бауырдың көлемді резекцияларынан кейін бақылау (54,9%) және негізгі (20,9%) топтарда әртүрлі асқынулар байқалды. 2004 жылдан кейін емделген науқастардың асқынулар санын 2,5 еседен астам төмендетуге қол жеткіздік. Бауырдың ошақты аурулары бар науқастарға жасалған бауырдың резекциясы операцияларынан кейінгі өлім көрсеткіші 10 (5,2%) пациентті құрады, сол өлімнің негізгі себебі болып операциядан кейінгі жедел бауыр жетіспеушілігі саналды.

**Кілт сөздер:** бауырдың ошақты зақымданулары, асқынулар, операциядан кейінгі кезең, негізгі топ, бақылау тобы, өлім көрсеткіші.

### Summary

Sakhipov M.M.

Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

#### COMPLICATIONS IN THE NEAREST POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH FOCAL LIVER DISEASES

In the near and early postoperative period in patients with focal liver lesions from 81 operated patients of the main group, 16 (19.7%) noted various complications. After all extensive liver resections, various complications in the control and main groups were observed in 54.9% and 20.9%. In patients operated on since 2004, it was possible to achieve a significant reduction in the total number of complications by more than 2.5 times. Postoperative mortality after various volumes of liver resection for focal liver disease was 10 (5.2%) patients, and the main cause of death was acute postoperative liver failure.

**Key words:** focal liver damage, complication, immediate postoperative period, main group, control group, mortality

### Сведение об авторе

**Сахипов Муса Мендыбаевич**, д.м.н., доцент. и.о профессора кафедры «Хирургические болезни» Казахско-Российского медицинского университета. Заведующий отделением хирургии №7 городской клинической больницы г. Алматы. Тел.: 87017251132, Эл. адрес- Mendybaimusa@mail.ru

МРНТИ 76.29.39; 76.29.62

**М.М. Сахипов**

Казахско-Российский медицинский университет, Алматы, Республика Казахстан

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОЧАГОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

### РЕЗЮМЕ

Проведен анализ результатов исследований 193 больных с различными очаговыми заболеваниями печени в возрасте от 2 до 73 лет. Для выявления и дифференциальной диагностики очаговых заболеваний печени использовали не- и малоинвазивные методы инструментальной диагностики: УЗИ, КТ, МРТ, ангиографию. Диагностическая лапароскопия занимает существенное место в структуре постановки окончательного предоперационного диагноза и создании дифференциально-диагностического алгоритма очаговых поражений печени. Диагностическая точность метода лапароскопии в выявлении различных очаговых поражений печени определена в 95,2%.

**Ключевые слова:** очаговые заболевания печени, инструментальная диагностика, лапароскопия печени, ангиография печени, дифференциально-диагностический алгоритм.

**Актуальность** В последние годы отмечается рост заболеваемости очаговыми заболеваниями печени, и обусловлен улучшением качества диагностики, увеличением общего числа больных, обращающихся за медицинской помощью (1, 2). Повсеместное внедрение в клиническую практику современных неинвазивных лучевых (УЗИ, КТ, МРТ) и малоинвазивных методов диагностики позволило значительно увеличить выявляемость очаговых заболеваний печени, частота которых по современным данным составляет 81-95% (3, 4). Несмотря на улучшение результатов инструментального обследования, нередки случаи затруднения дифференциальной диагностики между различными формами очаговых новообразований. До сих пор не выстроен оптимальный порядок обследования больных с очаговыми новообразованиями печени (5, 6).

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ и выявить наиболее информативные методы инструментального исследования при очаговых заболеваниях печени.

**Материалы и методы:** Работа основана на анализе результатов исследований 193 пациентов, оказанного больным с различными очаговыми заболеваниями печени в возрасте от 2 до 73 лет за период с 1990 по 2017гг. в отделе хирургии печени ННЦХ им. А.Н.Сызганова и №7 городской клинической больницы г. Алматы.

В основную (I) группу были включены 81 пациент (4 больным в различные сроки после первой операции выполнены резекции и больные определены нами, как вновь поступившие больные) с очаговыми заболеваниями печени, оперированные с 2004 по 2017гг. Группу клинического сравнения (контрольная, II-группа) составили 112 пациентов, которым выполнены различного объема резекции печени в НЦХ им. А.Н.Сызганова с 1990 по 2003гг.

Для выявления и дифференциальной диагностики очаговых заболеваний печени использовали не- и малоинвазивные методы инструментальной диагностики: УЗИ, КТ, МРТ, ангиографию (таблица 1).

Таблица 1 - Методы инструментальной диагностики при очаговых новообразованиях печени

Очаговые заболевания печени	Методы исследования			
	УЗИ	КТ	МРТ	Ангиография
Основная группа	81 (100%)	68 (83,9%)	7 (8,6%)	18 (22,2%)
Контрольная группа	112 (100%)	48 (42,9%)	16 (14,3%)	14 (12,5%)
Всего	193 (100%)	116 (60,1%)	23 (11,9%)	32 (16,6%)

Учитывая простоту выполнения, экономичность, неинвазивность и достаточно высокую разрешающую способность, инструментальное обследование начинали с УЗИ.

Сонографическое исследование печени в режиме серой шкалы позволяло судить о размерах образования печени с определением объемов поражения и здоровой паренхимы, его взаимоотношении с внутривнутрипеченочными

трубчатými структурами, числе образований, их локализации по сегментам, а также выявить признаки внепеченочного распространения (наличие асцита, метастазы в региональные и отдаленные лимфатические узлы, и т.д.).

Указанные достоинства метода имели важное значение для оценки характера поражения, его степени и стадии, определяли ориентировочное направление в выборе тактики лечения, операционного доступа, объема оперативного вмешательства. В значительном числе случаев мы неоднократно убеждались в высокой диагностической точности метода и в ряде случаев чувствительность этого метода была выше, чем КТ и МРТ.

**Результаты и обсуждение:** УЗИ в предоперационной диагностике было проведено всем 193 пациентам. Данный метод исследования использовался как метод скрининга при выявлении больных с различными очаговыми заболеваниями печени и позволил выявить преимущественное число пациентов с бессимптомными и малосимптомными очаговыми поражениями печени. Из 193 больных правильный положительный диагноз очаговой патологии печени составил у 174 пациента (чувствительность 90,1%). В 10 (5,2%) случаях при эхографии больным был выставлен диагноз злокачественной опухоли печени, что при дальнейшем обследовании было верифицировано как гемангиома. В 5 (2,6%) же случаях ультразвуковые признаки характеризовали опухоль как кавернозную гемангиому, а в дальнейшем – на следующих этапах диагностического поиска они были подтверждены как раковая опухоль печени. У 2 больных с очаговыми поражениями печени были диагностированы как альвеококкоз и в 2 случаях как непаразитарные кисты печени, которые интраоперационно были подтверждены как кавернозные гемангиомы, эхинококковая киста и первичный рак печени, осложненный распадом.

Выявляемость очаговых поражений печени во многом зависела от размеров патологического очага, наличия сопутствующего диффузного заболевания печени, степени васкуляризации образования и его гистоструктуры, а также наличия или отсутствия очагов некроза внутри или вокруг образования, определяющие степень экзогенности, а также рентгеноконтрастности очага в печени.

В неясных случаях, требующих дифференциальной диагностики, в целях повышения специфичности и чувствительности метода, специалистом УЗ-диагностики производилось изучение ангиоархитектоники очага печени с использованием дуплексного сканирования и цветного доплеровского картирования.

Злокачественные опухоли печени в отличие от доброкачественных новообразований характеризовались средней и высокой степенью афферентной васкуляризации с преобладанием ветвей печеночной артерии.

Высокая степень васкуляризации при первичных злокачественных опухолях отмечена в основной группе у 14 (93,3%) и в контрольной – у 9 (81,8%) больных. При метастатическом поражении печени отмечалась в основном средняя степень васкуляризации, характеризующаяся выявлением единичных сосудов с пульсирующим кровотоком. Данная картина была выявлена в основной группе у 7 (70%), в контрольной группе – у 11 (64,7%) больных. Необходимо подчеркнуть, что в целом преобладала васкуляризация вокруг метастатических поражений печени за счет артериальных сосудов (63%), а портальные вены и ветви печеночной вены осуществляли преимущественный кровоток в 37%.

Несмотря на сосудистую природу гемангиом, в значительном числе случаев (у 39 больных), что составляло 73,6% не регистрировался кровоток. Кроме того, не выявлялось достоверных отклонений в параметрах гемодинамики в печеночной артерии и воротной вене.

При исследовании в серой шкале гемангиомы печени определялись в виде гиперэхогенных образований овальной или округлой формы с четкими ровными или волнистыми контурами, иногда с гипоехогенными участками в центре. Определенная ситуация достаточно хорошо известна и расценивается как типичная гемангиома. Анализ собственного материала показал, что встречаются и другие типы гемангиом печени. Интерес представляли гемангиомы печени, имеющие нетипичную ультрасонографическую картину гипоехогенного образования овальной или неправильной формы.

При выявлении указанного образования печени в ряде случаев создавалось впечатление о наличии гепатомы или метастаза злокачественной опухоли. Гемангиомы напоминали кисту с жидким внутренним содержимым с толстой капсулой с отложениями солей кальция. Кавернозные гемангиомы имели «мозаичную» структуру, то есть содержали гипер-, гипо-, изо- и анэхогенные зоны.

Наибольший интерес в дифференциально-диагностическом плане представляли гемангиомы гипоехогенной структуры, неоднородного строения, имеющие овальную форму и нечеткие контуры. При выявлении такого образования можно было заподозрить метастаз злокачественной опухоли, абсцесс или гепатому. В пользу абсцесса печени свидетельствовало накопление эхосигналов за образованием как за жидкостным, а также нечеткие контуры и гипоехогенная структура.

Таким образом, можно отметить, что с увеличением размеров гемангиомы изменялась и ее экзогенность: центральная часть выглядела гипоехогенной вплоть до анэхогенной, а периферия – гиперэхогенной.

Обязательными требованиями к описанию при подозрении на гемангиому служила характеристика структуры образования, контуры, экзогенность, ход прилежащих сосудов, наличие зоны гиалиноза, что облегчало диагностику в пользу картины гемангиомы.

При визуализации других доброкачественных опухолей в В-режиме образования характеризовались четкими контурами и повышенной экзогенностью. Как правило, наблюдались незначительные по размерам узловые регенераты, напоминающие картину цирроза печени. Для дифференциальной диагностики учитывалось то, что при фибродулярной гиперплазии не отмечалось изменений в печеночной гемодинамике (расширение сосудов, увеличение объемного кровотока), что имело место при изучении ангиоархитектоники злокачественных опухолей.

Метод УЗИ без особых усилий представил возможность выявления полостей распада в паразитарных узлах, то есть получить достаточно исчерпывающую информацию о патологическом паразитарном процессе в печени. В последние годы высокая информативность метода позволила в значительном большинстве случаев отказаться от применения скинтиграфии, ангиографии, КТ и лапароскопии.

Альвеококкоз печени визуализировался как гомогенное объемное образование неправильной формы с неровным и нечетким контуром, представленное эхосигналами средней зернистости (6 случаев). В основном, паразитарный узел визуализировался как гиперэхогенное образование неправильной формы с нечеткими контурами, представленное эхосигналами повышенной интенсивности различной степени, часто с акустической тенью за наиболее плотными его включениями (16 пациентов). Кистозные, паразитарные каверны с полостью распада внутри паразитарного узла обычно наблюдались больших размеров внутри с неровным внутренним и внешним контурами (7 пациентов).

Таким образом, неинвазивный метод УЗИ позволил в основной группе пациентов достаточно эффективно установить нозологический и топический диагноз очагового поражения. Однако, в ряде случаев – у 19 больных (9,9%) ультразвуковая диагностика представлялась затруднительной. Сонографическая семиотика, характерная для злокачественных опухолей, чаще всего при гепатоцеллюлярном раке присутствовала при гемангиомах. У 5 больных наблюдалась вышеуказанная для гемангиом картина, однако интраоперационно верифицированы были первичные и метастатический рак печени. Осложненные формы заболеваний также вызывали спутанность в постановке заключения очагового поражения. Таким образом, диагностическая точность при анализе различных форм очаговых заболеваний печени определена у 174 больных и составила 90,1%.

Компьютерная томография предполагает информирование о состоянии очагов печени в пространственном режиме. Исследование производилось больным тогда, когда результаты УЗИ имели предположительный диагноз, при расхождении заключения УЗИ и клинической картины заболевания, при несоответствии ее с результатами исследования онкомаркеров, дополнительных методов исследования: фиброгастродуоденоскопии, колоноскопии, обзорной рентгенографии органов грудной клетки. Также считали необходимым выполнение КТ при прорастании очагового новообразования в сосудистые элементы гилсонных или кавальных ворот, механической желтухе и при планировании обширной операции с хирургическим вмешательством на магистральных сосудах печени.

Однако, в последние годы, что наглядно подтверждается количеством выполненных КТ-исследований (в том числе с контрастированием), в основной группе томографию печени выбрали обязательным методом исследования больных. Наличие КТ-снимков имело ценное значение не только на этапе диагностики очагового заболевания. Во время выполнения сложных резекций печени мы неоднократно обращались к КТ-снимкам, контролируя и ориентируя ход своих действий. Это позволило завершить операцию с наименьшим риском интраоперационного кровотечения.

Компьютерная томография печени проведена 116 больным с различными очаговыми заболеваниями печени. Всем больным выполнено исследование после ультразвукового исследования печени. КТ-диагностику с контрастированием выполняли после обычного сканирования с помощью автоматического перфузора путем однократного болюсного введения 100 мл неионного контраста (омнипак-300, ультравист-300) со скоростью 4 мл/сек с различным временным сканированием в артериальную, венозную и отсроченную фазу.

Характерными КТ-признаками небольших гемангиом (до 5-7см) являлись округлые формы очагов равномерной пониженной плотности ( $26,75 \pm 11,75$  ед.Н) с четкими и ровными контурами. Данная картина прослежена у 7 больных.

Кавернозные гемангиомы более 50-70 мм в диаметре на нативных КТ-сканах определялись также с четкими или волнистыми контурами с однородностью структуры и плотностью около 40 ед.Н. или с бугристым контуром с гиподенсным участком в центре (зоной гиалиноза) в виде ущелья и плотностью 10-18 ед.Н., которое встречается чаще при больших и гигантских гемангиомах печени (рисунок 4).

В артериальную фазу патогномичным признаком является скопление контраста по периферии опухоли по типу «языка пламени». В сложных дифференциально-диагностических случаях у 12 больных продолжали исследование в отсроченную фазу (через 15 мин от начала введения контраста). При этом ГП становилась изоили гиперденсной по отношению к «здоровой» паренхиме печени. При злокачественных образованиях в отсроченную фазу образование становилось гиподенсивным, сохраняя свою неоднородную структуру.

При фиброnodулярной гиперплазии (4 больных) образование представлялось с четкими контурами, но неправильной формы. Патологический очаг быстро и по всей площади накапливал контрастное вещество в артериальную фазу. Однако, в 2 случаях на КТ не был установлен диагноз доброкачественной опухоли печени. Нозология была верифицирована во время проведения операции методом экспресс-биопсии.

При злокачественных опухолях печени КТ-семиотика включает нечеткость и неровность контуров образования, имеющего однородную и неоднородную структуру до контрастного усиления, которое попадая в артериальную фазу с неравномерными очертаниями усиленно контрастировалось по сравнению с непораженными участками печени, а в отсроченную фазу - становилось гиподенсивным.

Для метастатических очагов в печени характерным является наличие гиподенсного ободка в бесконтрастную фазу КТ-исследования, неоднородность структуры образования (рисунок 6), появление гиперконтрастного ободка вокруг опухоли в артериальную фазу. Для колоректальных метастазов в печень также характерным было наличие участков кальциноза у 11 пациентов.

При метастазах гинекологического происхождения (3 больных) очаги в печени выглядели как кистозные или кистозно-солидные образования, а в артериальную фазу накопления контраста не отмечалось.

КТ дает много информации, служащей выявлению альвеококкоза. С помощью этого метода можно установить наличие в печени паразитарного узла, выяснить достаточно точно его топографию. Кроме того, и, самое главное, в большей степени КТ дает возможность с уверенностью говорить о показаниях к радикальной операции и возможности его исполнения на печени.

На компьютерных сканах альвеококкоз печени выявлялся как неравномерный повышенной плотности очаг, нередко с полостью распада в центре в виде жидкостных образований неправильной формы.

При дифференциальной диагностике различных ОПП метод рентгеновской компьютерной диагностики позволил решить диагностический вопрос и установить правильный диагноз у 107 из 116 обследованных больных. Диагностическая точность метода составила 92,2%.

Магнитно-резонансная томография печени выполнялась больным при затруднительной дифференциальной диагностике образований печени по данным УЗИ и КТ. Магнитно-резонансная томография выполнена у 23 (11,9%) пациентов. 4 пациентов обратилось в наше учреждение уже с имеющимся снимком и заключением исследования. У 6 больных исследование проведено с целью подтверждения гемангиомы печени, в одном из которых выявлен первичный рак печени, верифицированный в дальнейшем интраоперационной биопсией. В одном случае, при диагнозе кавернозной гемангиомы интраоперационно была выявлена гепатобластома.

У остальных 21 больных правильно выставленный диагноз подтвержден методом морфологического исследования биоптата или макропрепарата.

У больных с доброкачественными опухолями отмечался низкий сигнал при T1 взвешенных изображениях, то есть изображение выглядело гиподенсным. Изображение ГП у 5 больных, взвешенных в T2 изображениях, наблюдалось с повышением сигнала, что свидетельствовало о доброкачественности образования.

Таким образом, из 23 больных, обследованных на МРТ, правильное заключение было выставлено 21 пациенту. Диагностическая точность метода составила 91,3%.

Ангиография артерий печени – один из последних этапов полного инструментального обследования больного. Ввиду широкого внедрения в последние десятилетия УЗИ, КТ, МРТ потребность в выполнении диагностической ангиографии уменьшилась. Кроме того, отличие этого вида исследования от вышеперечисленных в том, что ангиография относится к разряду малоинвазивных методов исследования. Однако, роль интервенционного вмешательства в дифференциально-диагностическом алгоритме ОЗП несомненна и занимает одно из важных мест. В ряде случаев ангиография позволила дифференцировать ОПП от внепеченочных образований, интимно контактирующих с печеночной паренхимой. Так, помимо 18 ангиографий, выполненных у больных с различными ОЗП, в 2 случаях ангиографией была исключена очаговая патология печени. Больные оперированы по поводу опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства.

Ангиография произведена 32 пациентам: 18 (22,2%) больным из основной и 14 (12,5%) из контрольной групп. Показанием к выполнению эндоваскулярного метода исследования служили сомнительная картина неинвазивных инструментальных методов исследования, осложненные формы очаговых поражений, выявление явлений прорастания новообразования печени, печеночные вены, магистральный ствол или ветви воротной вены.

Ангиографию проводили после обследования больных вышеперечисленными неинвазивными методами. Ангиографическая семиотика различных очаговых заболеваний во многом напоминала вышеописанные данные КТ с внутривенным контрастным усилением. Так, для гемангиом характерны деформация и смещения внутрипеченочных артерий, расположенных вблизи патологического очага, накопление контрастного вещества в артериальную, венозную и паренхиматозную фазы, а также появление в артериальную фазу «лужиц» контрастного вещества. У 50% больных с ГП при ангиографии отмечена длительная задержка контрастного вещества в ткани опухоли (до 30 секунд). Однако у одной больной с неравномерным накоплением контраста в виде «лужиц», которую оперировали после серии диагностических инструментальных мероприятий с диагнозом гемангиомы, интраоперационно была диагностирована гепатобластома (рисунок 10). Данный клинический пример указывает на дифференциально-диагностические сложности в постановке диагноза с внедрением в комплекс исследования и диагностической ангиографии.

У одного больного с фибронодулярной гиперплазией, которому была произведена ангиография, опухоль в артериальную фазу быстро и равномерно накапливала контраст по всей площади, имея четкие границы.

Для злокачественных опухолей (11 ангиографий) характерна была патологическая извитость и расширение собственной печеночной артерии и ее внутрипеченочных ветвей, присутствие симптома «обкрадывания» (отсутствие поступления контраста в панкреато-дуоденальную артерию и селезеночную артерию при целиакографии в результате мощного афферентного артериального кровотока к печени), появление неоангиогенеза (дополнительных патологических сосудов, питающих злокачественную опухоль), а также неравномерность накопления контраста, нечеткость и неровность контуров опухоли.

Альвеококковое поражение печени (8 исследований), характеризующееся центральным ростом, с замещением печеночной ткани паразитарной, картина нередко сопровождалась смещением, узурацией, сдавлением и «ампутацией» сосудов, наличием аваскулярных участков.

Указанные симптомы указывали на прорастание и внутрипеченочное метастазирование очагового поражения на соседние сегменты органа. Так, например, нарушение кровотока в системе собственной и общей печеночной артерии свидетельствовало о вовлечении в паразитарный процесс элементов гепатодуоденальной связки и ворот Глиссона.

Данные каваграфии, помимо диагностической ценности, очень важны были для определения плана операции как в предоперационном периоде, так и во время операции. Прорастание паразитарного процесса на НПВ со сдавлением, смещением или стенозированием ее просвета говорило нередко об осложненном течении альвеококкоза или другого очагового поражения печени.

Ангиографическая картина сходна с эхографическими данными и во многом соответствует семиотике различных очаговых поражений печени, выявляемым при УЗИ и КТ.

Чувствительность ангиографии в дифференциальной диагностике разновидностей очаговых поражений печени, то есть процент правильно положительных результатов составил 93,8% (у 30 из 32 обследованных пациентов).

Лапароскопия предпринималась только в тех случаях, когда по результатам неинвазивных методов исследования нельзя было с точностью провести дифференциальную диагностику между очаговыми заболеваниями печени. Кроме того, лапароскопическую диагностику проводили при имеющемся основном злокачественном заболевании в печени как первичного, так и метастатического характера на предмет исключения канцероматоза в брюшной полости и сомнениях в «резектабельности» пациента.

Эндовидеоскопическое исследование печени выполнено 21 больному: 5 (6,2%) больным I и 16 (14,3%) пациентам II группы.

При имеющихся явных признаках операбельности показанием к проведению малоинвазивного обследования была необходимость дифференциальной диагностики ОПП. Кавернозная гемангиома визуализирована в 11 случаях. У 6 больных лапароскопия опровергла предварительное заключение доброкачественного очагового заболевания печени и диагностированы метастатический и первичный рак печени. У 3 больных при визуализации эндовидеоскопом путем частичной мобилизации печени без сомнения выявлен альвеококкоз печени. В одном имелось подозрение на злокачественный характер образования в труднодоступном для осмотра участке в печени (VIISg), что потребовало прицельной биопсии для морфологической верификации опухоли.

**Выводы.** Таким образом, из 21 обследованных больных лапароскопическим способом у 20 больных удалось выявить и определить разновидность очагового поражения печени. Диагностическая точность метода лапароскопии в выявлении различных очаговых поражений печени определена в 95,2%. Диагностическая лапароскопия занимает существенное место в структуре постановки окончательного предоперационного диагноза и создании дифференциально-диагностического алгоритма очаговых поражений печени.

### Литература

1. Вишнеvский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени (руководство для хирургов). – М., 2003. – 162 с.
2. Рудаков В.А. Очаговые поражения печени. Диагностика и лечение: дисс. докт. мед. наук. – Омск, 1995. – 366 с.
3. Гранов А.М., Тютин Л.А., Березин С.М. и др. Комплексная лучевая диагностика (МСКТ, МРТ и ПЭТ) опухолей печени // Современные технологии в клинической медицине. – Санкт-Петербург, 2003. – С. 41-42.
4. Schreve R.H., Terpstra O.T., Ausema L. et al. Detection of liver metastases. A prospective study comparing liver enzymes, scintigraphy, ultrasonography and computed tomography // Br. J. Surg. – 2004. – 71. – P. 947- 949.
5. Бадалян Х.В. Обширные резекции печени при злокачественных опухолях (показания, особенности хирургической техники и непосредственные результаты): дисс. докт. мед. наук. – М., 2005. – 212 с.
6. Старков Ю.Г., Вишнеvский В.А., Шишин К.В., Солодина Е.Н. Лапароскопические операции при очаговых поражениях печени // Анн. хир. геп. – 2005. – Т 10, № 2. – С. 168.

### Түйін

Сахипов М.М.

#### Қазақ-Ресей медицина университеті, Алматы қаласы, Қазақстан БАУЫРДЫҢ ОШАҚТЫ АУРУЛАРЫН АСПАПТЫҚ ТӘСІЛДЕРМЕН КЕШЕНДІ АНЫҚТАУДЫҢ НӘТИЖЕЛЕРІ

Бауырдың әртүрлі ошақты ауруларымен тексеріп, емделген, 2 жастан 73 жасқа дейінгі 193 науқастың зерттеу нәтижелеріне талдау жасалды. Бауырдың ошақты ауруын анықтау және ажыратпалы диагностикасын жүргізу үшін инвазивті емес және инвазивтілігі аз инструменталды тәсілдер қолданылды: ультрадыбыстық зерттеу, КТ, МРТ, ангиография. Диагностикалық лапароскопия операция алдындағы соңғы диагнозды қою үшін және бауырдың ошақты зақымдалуының дифференциалды диагностикалық алгоритмін құруда маңызды орын алады. Бауырдың әртүрлі ошақты зақымдалуын анықтауда лапароскопия әдісінің диагностикалық дәлдігі 95,2% болды.

**Кілт сөздер:** бауырдың ошақты аурулары, аспаппен анықтау, бауыр лапароскопиясы, бауыр ангиографиясы, ажыратпалы-анықтау алгоритмі.

### Summary

Sakhipov M.M.

Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

#### THE RESULTS OF A COMPREHENSIVE INSTRUMENTAL DIAGNOSIS OF FOCAL LIVER DISEASES

The analysis of the results of studies of 193 patients with various focal liver diseases aged 2 to 73 years is carried out. Non-and minimally invasive instrumental diagnostic methods were used to identify and differential diagnosis of focal liver disease: ultrasound, CT, MRI, angiography. Diagnostic laparoscopy occupies a significant place in the structure of the final preoperative diagnosis and the creation of a differential diagnostic algorithm for focal liver damage. The diagnostic accuracy of the laparoscopy method in detecting various focal liver lesions was determined in 95.2%.

**Key words:** focal liver diseases, instrumental diagnostics, liver laparoscopy, liver angiography, differential diagnostic algorithm.

### Сведение об авторе

**Сахипов Муса Мендыбаевич**, д.м.н., доцент. и.о профессора кафедры «Хирургические болезни» Казахско-Российского медицинского университета. Заведующий отделением хирургии №7 городской клинической больницы г. Алматы. E-mail: [Mendybaimusa@mail.ru](mailto:Mendybaimusa@mail.ru)

МРНТИ 76.29.47; 76.29.39

Г.М. Еликбаев, М.М. Сахипов<sup>1</sup>, А.А.Тутаева  
Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави  
<sup>1</sup>Казахско-Российский медицинский университет, Алматы, Казахстан

## ЛЕЧЕНИЕ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ РЕЗЮМЕ

Нами проанализированы результаты лечения 104 недоношенных детей с врожденными пороками развития. Особенности клинических проявления, течение и прогноз недоношенных детей с врожденными пороками развития определяются как основным патологическим процессом, так и с сочетанием пороков развития центральной нервной системы (28,8%) и церебральными повреждениями (33,7%). Патологические состояния острого периода и специфические соматические и неврологические патологии недоношенных детей (сепсис – 15,4%, некротический энтероколит – 16,3%, бронхолегочной дисплазией – 11,5%, внутрижелудочковые кровоизлияния – 21,2% и кистозная форма перивентрикулярной лейкомаляции – 12,5%), а также врожденные пороки развития приводят к неблагоприятному исходу заболевания. Исход и прогноз заболевания недоношенных детей с врожденными пороками развития зависит от характера врожденного порока развития, от тяжести состояния новорожденного, от клинических показателей, характеризующий течение беременности, от глубокого угнетения нервной системы. Наличие и выраженность факторов риска определяют высокую инвалидизацию и препятствуют социальной адаптации больных.

**Ключевые слова:** врожденный порок развития, недоношенные дети, патологическое состояние новорожденного, патологии недоношенных детей, лечение, прогноз заболевания

**Актуальность** Проблема лечения недоношенных детей на современном этапе приобрела особую актуальность в связи с переходом Казахстанского здравоохранения на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения. Недоношенные дети имеют более высокую заболеваемость (в 17-20 раз выше, чем доношенные) на 1-ом году жизни [1, 2, 3]. У них в 3 раза чаще встречается задержка внутриутробного развития [4]. Недоношенные новорожденные имеют в 3 раза выше уровень заболеваемости острыми респираторно-вирусными заболеваниями, кишечными инфекциями. У недоношенных детей в 2 раза чаще встречаются аллергические заболевания и в 10 раз выше уровень задержки физического и психомоторного развития [5, 6]. У недоношенных детей относительно высок риск развития синдрома внезапной смерти [7, 8, 9].

Проблема врожденных пороков развития у недоношенных новорожденных за последнее десятилетие приобрела большую медико-социальную значимость. Актуальность проблемы и приоритетность этого направления возросли в связи с внедрением в практику методов пренатальной диагностики, которые создали основу для активной профилактики рождения недоношенных детей с пороками развития [10].

По данным ВОЗ популяционная частота врожденных пороков развития варьирует от 2,7 до 16,3%, и в среднем составляет 4-6%. Согласно сведениям Национального американского центра по врожденным дефектам развития, ежегодно в мире рождается от 10 до 20 млн. детей с врожденными пороками. В Российской Федерации в 2003 году родилось 1 млн. 483 тыс. детей, из них 43 тыс., или 2,9%, детей с врожденными пороками развития. По данным Всемирной организации здравоохранения, эти цифры не имеют тенденции к снижению [11].

В Украине ежегодно рождается около 12 000 детей с врожденными пороками развития и наследственными болезнями. Согласно данным ежегодно в Республике Казахстан рождается от 2500 до 3000 детей с врожденным пороком развития. Удельный вес врожденных пороков развития в структуре перинатальной смертности не имеет снижению, продолжая занимать второе — третье место в структуре перинатальной смертности, а в ряде экологически неблагоприятных регионах вышел на первое место [12, 13]. Основной причиной смерти детей являются врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы - 24,4%, центральной нервной системы - 20,6% и множественные врожденные пороки развития - 11,8%. В возрасте до 1 года умирает около 30% детей с врожденными пороками развития, оставшиеся в живых в большинстве случаев являются умственно или физически неполноценными. К 2015 году в России по прогностическим оценкам доля здоровых новорожденных сократится до 15-20%, а доля новорожденных, страдающих врожденными и приобретенными болезнями – увеличится до 20-25% [14, 15].

**Материалы и методы** В данное исследование включены 104 недоношенных детей с врожденными пороками развития пролеченные с 2011 по 2017 годы. Исследование проводилось в центре неонатальной



хирургий и отделения патологии новорожденных Областной детской больницы г. Шымкент. Критериями включения в исследования были масса тела при рождении менее 2500 г и со сроком гестации при рождении менее 36 недель включительно и наличие врожденных пороков развития. Результаты исследования по оценке неврологического и соматического исхода проводили на основании истории болезни больного (выписки или летального исхода). Группу «А» составили дети с благоприятным исходом и с минимальной психомоторной дисфункцией (n=29), группу «В» составили недоношенные дети с врожденными пороками развития с неблагоприятным исходом, включающие неврологические и соматические осложнения в процессе лечения (n=50) и группу «С» - дети с летальными исходами в неонатальном периоде (n=25).

Мальчиков было 59 (56,7%) среди 104 обследованных. Дети из сельской местности составили 81 (77,9%) . Недоношенные дети с ВПР с момента рождения до 7 дней - 40,4%, с преобладанием в группе «С» (68%), от 8 дней до 28 дней составило 27,9% с преобладанием в группе «А» (44,8%), от 29 дней до 1 года встречались у 31,7% детей.

Количество недоношенных детей с массой тела менее 1001 г составило 2,9%, с массой тела от 1001 г до 1500 г – 11,5%, от 1501 до 2000г. – 33,7% и от 2001-2500 – 51,9%. Недоношенные дети со сроком гестации при рождении до 28 недель было 5 (4,8%), с гестационным возрастом 29-32 недели - 37 (35,6%) и 33-36 недели гестационного возраста – 62 (59,6%) детей.

О сложностях ранней адаптации недоношенных детей с ВПР свидетельствует низкая оценка по шкале Апгар: на 1 минуте была ниже 3 баллов у 3 детей и от 4 до 6 баллов у 68 детей (65,4%). Все новорожденные получали интенсивную терапию с применением антибактериальных препаратов, инфузионных растворов, кислородной поддержки. ИВЛ проводилась 66 (63,5%) детям. У 44,2% недоношенных детей с ВПР встречался открытый артериальный проток. Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии Центра неонатальной хирургии составила до 10 дней - 40,4%, до 20 дней - 12,5%, до 30 дней – 12,5% и более 30 дней - 11,5%. Показанием для нахождения в отделении реанимации ЦНХ служило наличие у ребенка ВПР, требующего проведения хирургического вмешательства, дыхательная недостаточность, требовавшая кислородную поддержку, гемодинамические нарушения и экстремальная недоношенность. У 19 (18,3%) недоношенных детей отмечалось задержка внутриутробного развития.

Больные, включенные в исследование, поступили в отделение реанимации в возрасте от 1 дня до 12 месяцев жизни: на первые 3 суток жизни поступило 60 недоношенных детей, с преобладаниями в группах «В» и «С» (соответственно 74% и 72%), на 3-8 сутки жизни – 6 (5,8%) новорожденных детей, от 8 до 21 дней – 3 (2,9%) ребенка, а после 3 недели - 9 (8,7%). 68 (65,4%) недоношенных детей потребовало проведения искусственной вентиляции легких, из группы «А» 89,6% детей не нуждались в ИВЛ. Только 26 (25%) недоношенных детей не нуждались в реанимационных мероприятиях и госпитализировались в отделения патологии новорожденных, основную массу которых составляли дети из группы «А» (82,7%).

Клинические исследования недоношенных детей с врожденными пороками развития включало: выявление жалоб, сбор анамнеза, внешний осмотр пациента, данные неврологического и соматического осмотра, применение дополнительных неинвазивных исследований. Только по строгим показаниям допускалось применение инвазивных дополнительных методов диагностики.

#### **Результаты исследования**

У недоношенных детей с врожденными пороками развития часто встречались пороки развития сердечно сосудистой системы (35,6%), желудочно-кишечного тракта (24%), сочетанные и множественные пороки развития (16,3%) и пороки центральной нервной системы (12,5%). Благоприятный исход отмечался при пороках развития сердечно-сосудистой системы (55,2%), а недоношенные дети с пороками развития желудочно-кишечного тракта часто относились к группе «С» (летальность в 52% случаях). Сочетанные пороки развития одиноково часто встречались во всех группах и прогноз результатов зависело от количество вовлеченных органов и систем в патологический процесс, а также тяжести состояния при рождении. Все сочетанные пороки развития недоношенных детей сочетались с пороками развития ЦНС, входившие в симптомокомплекс множественных врожденных пороков развития. Пороки развития внутренних органов, сочетавшиеся с пороками ЦНС были аномалии сердечно-сосудистой, костно-суставной, мочеполовой системы. Сочетанные аномалии были представлены комбинацией из двух (40%), трех и более (60%) пороков.

Наибольшая частота патологии отмечена при оценке течения беременности (80,8%), создающий риск развития гипоксии плода, включающей поздний токсикоз беременной, угрозу прерывания в 3 триместре, многоводие и маловодие. При сравнении в группах общая частота патологии беременности, создающей риск гипоксии плода превалировала в группе «С» (96%), при этом был также высоким в группах «А» и «В».

Среди заболеваний матери (90,4%) часто встречалось анемия (78,8%), гипертоническая болезнь (4,8%) и хроническая почечная недостаточность (4,8%). Анализ инфекционных заболеваний матерей во время

беременности (85,6%) показало, что ОРВИ (74%) и хронические инфекционные заболевания (6,7%) являются частыми патологиями. При оценке частоты урогенитальных инфекций матери (64,4%) выявлено, что данная патология во всех группах встречалась одинаково часто.

При лечении учитывались особенности организма недоношенных новорожденных: нестабильность общего и мозгового кровотока и быстрое развитие отека мозга, лабильность показателей газового состава крови, частое сочетание повреждений мозга с инфекционно-воспалительной патологией, повышенная активность основного обмена. У 30,8% недоношенных детей отмечались гемодинамические расстройства в виде артериальной гипотензии. Оценка прогностической значимости полиорганной недостаточности в зависимости от числа пораженных систем показало, взаимосвязь между исходом и полиорганной недостаточностью: чем больше систем вовлекается в процесс, тем неблагоприятнее исход. Полиорганная недостаточность и обширные ишемические, геморрагические церебральные повреждения (ПВЛ, ВЖК и паренхиматозные кровоизлияния) у 59 (56,7%) наблюдаемых детей обусловили наиболее тяжелое клиническое состояние, а именно глубокое угнетение нервной системы, вплоть до сопорозного и коматозного состояния. В 9,6% регистрировался судорожный синдром.

Для оценки неврологической патологии в неонатальном периоде проведен анализ структуры и тяжесть поражения головного мозга у недоношенных детей с врожденными пороками развития. Одной из главных проблем заболеваемости недоношенных детей являются церебральные повреждения (35 – 33,7%). Тяжелая и обширная церебральная ишемия обусловила развитие перивентрикулярной лейкомаляции в 13 (12,5%) случаев. Одним из патогенетических факторов развития ПВЛ является артериальная гипотензия (30,8%), развивающаяся при ряде патологических состояний (септический процесс, приступы апноэ, пневмонии, родовые травмы), особенно часто встречающиеся у недоношенных детей с ВПР ЦНС. В клинической картине ПВЛ у недоношенных детей с врожденными пороками развития доминировало снижение церебральной активности, стойкая мышечная гипотония, гипокинезия, аномальные позы пальцев, повторные "судорожные апноэ". Диагноз перивентрикулярной лейкомаляции устанавливался на основании данных ультразвукового исследования головного мозга, где отчетливо видно выраженное повышение эхогенности паренхимы мозга с последующей кистозной трансформацией в перивентрикулярных областях. При анализе влияния ишемического поражения мозга в виде кистозной формы перивентрикулярной лейкомаляции выявлена зависимость его на исход у детей с врожденными пороками развития. Кистозная форма ПВЛ 4 степени не было выявлено. Прогноз при кистозной форме ПВЛ в 92,3% случаев неблагоприятный (группы «В» и «С»).

Внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных детей с врожденными пороками развития диагностировано в 22 (21,2%) случаев в виде пери-интравентрикулярных кровоизлияний. Время появления ВЖК отмечены на 2-16 сутки жизни. Клинически ПИВК проявлялись потерей церебральной активности, судорогами (чаще судорожными апноэ), стволовыми дисфункциями (брадикардия, падение системного АД, симптом "кукольных глаз"). Диагностированы периинтравентрикулярные кровоизлияния различной степени тяжести: I степени - 2,9%, II степени - 9,6%, III степени - 5,8%, 4 степени - 2,9% с преобладанием в группе «С». При анализе связей с исходом выявлено, что прогностически неблагоприятными явились внутрижелудочковые кровоизлияния 3 и 4 степеней

У всех 9 детей с ВЖК 3 или 4 степени отмечалось вентрикулодилатация различной степени с развитием острой окклюзионной гидроцефалии. Им произведены операции – вентрикулосубгалеальное шунтирование (3) и вентрикулоперитонеальное шунтирования (6).

При гидроцефалии операция проведено у 18 (17,3%) недоношенных детей с ВПР, из них у 2 детей после вентрикулосубгалеостомии. Исход детей после шунтирующих операции: 5 новорожденных имеют нейромоторную дисфункцию, 9 детей имеют задержку психо- моторного развития и спастический тетрапарез; 4 ребенка погибло в результате вторичных инфекционных осложнений шунтирования. Отдаленный прогноз гидроцефалии зависит от множества факторов: этиологии гидроцефалии, скорости и темпов прогрессирования вентрикулодилатации, сопутствующей патологии, особенностей хирургического лечения. На отдаленный прогноз развития детей при гидроцефалии влияют также сроки выполнения шунтирующей операции.

Бронхолегочная дисплазия у недоношенных детей с ВПР ухудшает тяжесть состояния ребенка как в неонатальном периоде, так и в отдаленном периоде жизни. Бронхолегочная дисплазия 1, 2 и 3 степеней диагностирована у 12 (11,5%) больных. На неблагоприятный исход и на прогноз влияют БЛД 2 и 3 степеней (группа «В» и «С» - 20%). Столь малое встречаемость БЛД можно объяснить превалированием врожденных пороков развития органов и систем, что проявляет признаки БЛД в отдаленные периоды жизни.

Ретинопатия недоношенных у детей с врожденными пороками развития диагностирована в 11 случаях, что составило 10,6%. Значимой для прогноза является ретинопатия недоношенных 3,4 и 5 степеней. Ретинопатия недоношенных 4-5 степеней не было выявлено. Диагностировано 2 случая ретинопатии 3 степени. У остальных

9 детей степень болезни были 1-2. Нейросенсорная тугоухость у исследуемых детей не обнаружено. Малая встречаемость сенсорных нарушений у недоношенных детей с врожденными пороками развития объясняется старшим гестационным возрастом (33-36 недель – 59,6%) и тяжелым общим статусом при поступлении (угнетение ЦНС – 56,7%).

Ведущие неблагоприятные синдромы, такие как судорожный синдром (9,6%) и синдром угнетения центральной нервной системы (56,7%) имеют высокую прогностическую ценность для неблагоприятного неврологического исхода у недоношенных детей с врожденными пороками развития, что встречалось у всех больных из группы «С».

Оценка мышечного тонуса является важным показателем формирования и правильного распределения мышечного тонуса, который обеспечивает тонкую и сложную регуляцию на различных уровнях ЦНС. У недоношенных детей с ВПР гипертонус флексоров рук на 7 сутки жизни (15,4%) и гипотония рук в 1 месяц жизни (16,3%) часто отмечались при неблагоприятном исходе (группы «В» и «С»).

#### **Выводы**

1. Особенности клинических проявления, течение и прогноз недоношенных детей с врожденными пороками развития определяются как основным патологическим процессом, так и с сочетанием пороков развития центральной нервной системы (28,8%) и церебральными повреждениями (33,7%).

2. Патологические состояния острого периода (ИВЛ - 63,5%, гемодинамическими нарушениями – 30,8%) и специфические соматические и неврологические патологии недоношенных детей (сепсис – 15,4%, некротический энтероколит – 16,3%, бронхолегочной дисплазией – 11,5%, внутрижелудочковые кровоизлияния – 21,2% и кистозная форма перивентрикулярной лейкомаляции – 12,5%), а также врожденные пороки развития приводят к неблагоприятному исходу заболевания.

3. Исход и прогноз заболевания недоношенных детей с врожденными пороками развития зависит от характера врожденного порока развития, от тяжести состояния новорожденного (56,7%), от клинических показателей, характеризующий течение беременности (80,8%), от глубокого угнетения нервной системы (56,7%). Наличие и выраженность факторов риска определяют высокую инвалидизацию и препятствуют социальной адаптации больных.

#### **Литература**

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения). - М., 2009. – 387 с.
2. Чувакова Т.К., Абуова Г.О. Стратегия снижения младенческой смертности в Казахстане //Педиатрия и детская хирургия. – 2007. - №8. - С. 8-11.1.
3. Ancel et al. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011 // BMC Pediatrics 2014. 14:79
4. Деметьева Г. М. Низкая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорожденного / Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение к журналу. — М., 2003. — 89 с.
5. Баранов А. А. с совт. Недоношенные дети в детстве и отрочестве. - М., 2001. - 188 с.
6. Зиненко Д.Ю. Клинико-патогенетическая характеристика постгеморрагической гидроцефалии, оптимизация ее диагностики и лечения у недоношенных детей: автореф. д-ра мед. наук: — М., 2010. — 42 с.
7. Кораблев А. В. Оптимизация стационарной помощи детям первого года с перинатальной патологией как резерв снижения младенческой смертности и детской инвалидности: автореф. дисс... канд. мед. наук / — СПб., 2006. - 20 с.
8. Himmelmann K, Hagberg G, Uvebrant P: The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. X. Prevalence and origin in the birth-year period 1999-2002 //Acta Paediatr. 2010. 99(9):1337-1343.
9. Ying Dong Shao-jie, Chen Jia-lin Yu A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term Development of Early Term Infants // Neonatology. 2012.102:212-221.
10. Еликбаев Г.М. Нейрохирургия новорожденных: проблемы и пути оптимизации //научно-практический журнал «Педиатрия и детская хирургия» - 2011. - № 3 (65). – С. 84-85.
11. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. Новорожденные высокого риска // - М., ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 528 с.
12. Зозуля, Ю. А., Орлов Ю. А. Пороки развития позвоночника и спинного мозга // Украинская медицинская газета. – 2003. – № 16. – С. 7-13.
13. Диканбаева С.А., Машкеев А.К. Актуальные вопросы здоровья детей Казахстана в условиях реформирования здравоохранения. //Педиатрия и детская хирургия. - 2007. - №4. - С. 6-8.
14. Немилова Т.К. Диагностика и хирургическое лечение множественных пороков развития новорожденных: автореф. докт. мед. наук.: - СПб., 1998. – 68 с.

15. Хачатрян В.А., Орлов Ю.А., Осипов И.Б. Еликбаев Г.М. Спинальные дизрафии: нейрохирургические и нейроурологические аспекты. - СПб., «Десятка», 2009. –304 с.

### ТҮЙІН

Елікбаев Г.М., Сахипов М.М<sup>1</sup>, Тутаева А.А.

Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті

<sup>1</sup>Қазақ-Ресей медицина университеті, Алматы қаласы, Қазақстан

### ТУА ПАЙДА БОЛҒАН ДАМУ АҚАУЛАРЫ БАР ШАЛА ТУЫЛҒАН БАЛАЛАРДЫ ЕМДЕУ

Туа пайда болған даму ақаулары бар шала туылған 104 нәрестенің емдеу нәтижелері талданды. Туа пайда болған даму ақаулары бар шала туылған балалардың клиникалық көріністерінің, ағымының және болжамының ерекшеліктері негізгі патологиялық үрдіс болып анықталады және орталық нерв жүйесінің даму ақауымен (28,8%) және церебральді зақымданулармен (33,7%) бірге жүретіндігі анықталды. Жедел кезеңдегі патологиялық жағдайлар, шала туылған балалардағы арнайы соматикалық және неврологиялық патологиялар (сепсис – 15,4%, некротикалық энтероколит – 16,3%, бронхөкпелік дисплазия – 11,5%, қарыншаішілік қанқұйылу – 21,2% және перивентрикулярлы лейкомаляцияның кистозды түрі – 12,5%), сонымен қатар, туа пайда болған даму ақаулары ауру нәтижесінің қолайсыздығына алып келетіндігі дәлелденді. Туа пайда болған даму ақаулары бар шала туылған балалар ауруларының нәтижесі мен болжамы, даму ақауының сипатына, нәрестелер жағдайының ауырлығына, жүктілік ағымын сипаттайтын клиникалық көрсеткіштерге, орталық нерв жүйесінің терең бұлыңғырлануына байланысты болатындығы анықталды. Қауып факторлары анықталып, айқын болуы науқастардың арасында мүгедектіктің және науқастардың әлеуметтік бейімделуіне кедергі келтіреді.

**Кілт сөздер:** туа пайда болған даму ақаулары, шала туылған нәрестелер, жаңа туған нәрестенің патологиялық жағдайы, шала туылған нәрестелердің патологиялары, емдеу, аурудың болжамы

### SUMMARY

G.M. Elikbaev, M.M. Sakhipov<sup>1</sup>, A.A. Tutaeva

International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yasavi

<sup>1</sup>Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

### TREATMENT OF PREMATURE CHILDREN WITH CONGENITAL DEVELOPMENT DISORDERS

We have analyzed the results of treatment of 104 premature babies with congenital malformations. Features of the clinical manifestation, course and prognosis of premature babies with congenital malformations are determined both by the main pathological process, and with a combination of malformations of the central nervous system (28.8%) and cerebral injuries (33.7%). Pathological conditions of the acute period and specific somatic and neurological pathologies of premature babies (sepsis - 15.4%, necrotic enterocolitis - 16.3%, bronchopulmonary dysplasia - 11.5%, intraventricular hemorrhage - 21.2% and cystic form of periventricular leukomalacia - 12, 5%), as well as congenital malformations lead to an unfavorable outcome of the disease. The outcome and prognosis of the disease of premature babies with congenital malformations depends on the nature of the congenital malformation, on the severity of the newborn's condition, on the clinical indicators characterizing the course of pregnancy, and on the deep depression of the nervous system. The presence and severity of risk factors determine high disability and prevent the social adaptation of patients.

**Key words:** congenital malformation, premature babies, pathological condition of the newborn, pathology of premature babies, treatment, disease prognosis

### Сведение об авторах

**Еликбаев Галимжан Мамырбекович** - доктор медицинских наук, профессор. Профессор кафедры «Хирургия, анестезиология-реанимация» Международного казахско-турецкого университета им. Х.А. Ясауи. Тел.: 87012647578, Эл. адрес- galimjan-doc@mail.ru

**Сахипов Муса Мендыбаевич**, д.м.н., доцент. и.о профессора кафедры «Хирургические болезни» Казахско-Российского медицинского университета. Заведующий отделением хирургии №7 городской клинической больницы г. Алматы. Тел.: 87017251132, Эл. адрес- [Mendybaimusa@mail.ru](mailto:Mendybaimusa@mail.ru)

**Тутаева Айгерим Айтбаевна** – доктор философии (PhD). Заведующий неврологическим отделением клиники Международного казахско-турецкого университета им. Х.А. Ясауи. Тел.: 87018528487, Эл. адрес- [tutaeva.aa@mail.ru](mailto:tutaeva.aa@mail.ru)

МРНТИ 76.29.43

**Б.Айтбайұлы**

Медицинский центр Сымбат-Нұр, г. Шымкент, Республика Казахстан

## ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ВАРИКОЦЕЛЕ

### Резюме

Варикоцеле выявляется у 15-30% мужской популяции. Разработано более 120 методик хирургического лечения варикоцеле. Развитие медицинской техники позволило внедрить в практическое здравоохранение инновационные малоинвазивные варианты разработанных ранее хирургических операций. Оперативная лапароскопия в настоящее время широко используется для лечения больных с варикоцеле. Лапароскопическая варикоцелэктомия по Паломо была использована нами в хирургическом лечении 40 пациентов. У 38 пациентов метод показал клиническую эффективность (95% случаев). Средняя продолжительность пребывания пациентов в медицинском центре составила 2 дня.

Ключевые слова: варикоцеле, лапароскопическая операция, метод Паломо, клиническая эффективность, осложнения.

Варикоцеле – расширение вен гроздевидного сплетения семенного канатика [1]. Варикоцеле наиболее распространенное заболевание у мужчин, выявляется у 15-30% лиц молодого возраста [1,2]. Варикоцеле – проблема не столько косметическая, сколько репродуктивная. Это обусловлено тем, что варикоцеле является одной из ведущих причин мужского бесплодия (от 30% до 50% бездетных браков) [3,4]. Левостороннее варикоцеле выявляется в 80—85% случаев, правостороннее в 7-15%, двухстороннее в 1-6%[1,2]. По данным разных авторов, доля двухстороннего варикоцеле в последние годы значительно увеличилась (до 34-80%)[6,7]. Единственно эффективными методами лечения варикоцеле в настоящее время являются варианты хирургического вмешательства. Существует более 120 методик хирургического лечения варикоцеле, но до сих пор не выработаны единые критерии к определению показаний к оперативному лечению и выбору метода хирургического лечения [7,8]. Предложенный еще в 1918 году аргентинским хирургом Оскаром Иванисевичем, метод открытой варицелэктомии до сих пор остается самым доступным и распространенным и в тоже время одним из малоэффективных при варикоцеле. Частота рецидивов заболевания при операции Иванисевича достигает 40 %. Это связано с тем, что при этой операции хирург имеет возможность осмотреть яичковую вену на очень небольшом ее протяжении, и любая веточка, отходящая выше или ниже, останется незамеченной. Кроме того, операция Иванисевича является самой травматичной из всех оперативных методов лечения варикоцеле[7,8]. Появившаяся благодаря техническому прогрессу в 90-е годы прошлого века оперативная лапароскопия привела к появлению новых методик из которых лапароскопическая варикоцелэктомия является наиболее перспективной [8,9].

При лапароскопической операции брюшная полость не разрезается, в ней делают несколько небольших отверстий, через которые вводятся камера закрепленная на эндоскопе и специальные инновационные хирургические инструменты. В брюшную полость закачивается углекислый газ, который надувает ее и создает внутреннее пространство для манипуляций. По сравнению с традиционными открытыми полостными операциями, при лапароскопическом методе небольшие разрезы значительно уменьшают размеры послеоперационных швов и боли от нанесенных разрезов. Кроме того, значительно ускоряется время восстановления после операции, сокращается срок госпитализации, пациенты быстрее возвращаются к обычной жизни[10].

**Цель исследования** – изучение эффективности хирургического лечения варикоцеле лапароскопическим методом.

### Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 40 больных с диагнозом варикоцеле. Возраст пациентов от 16 до 38 лет, средний возраст 23,5±3,8 лет. Предоперационное обследование больные проходили амбулаторно, после чего им назначали дату и время проведения операции.

Все пациенты были обследованы при помощи общеклинических методов, лабораторных методов, методов ультразвуковой диагностики и рентгенологического исследования. В работе применяли методику доплероэхографии вен семенного канатика для диагностики рецидива варикоцеле.

Общеклиническое обследование, ультразвуковое исследование и другие выполняли на базе медицинского центра Сымбат-Нұр г. Шымкент. Лапароскопическую варикоцелэктомию выполняли с использованием оборудования фирмы «Karl Stors» (Германия). Камеру эндоскопа вводили через трокар (10 мм)

в области пупка, два рабочих троакара по 5 мм над лоном левой подвздошной области. Эндоскопическую варикоцелэктомию выполняли по Паломо.

Все цифровые данные в настоящем исследовании обработаны методами альтернативной и вариационной статистики при помощи компьютерной программы «Биостатистика».

### **Результаты**

По современным представлениям, показанием к оперативному лечению варикоцеле является бесплодие, орхалгия, синдром хронической тазовой боли. При выборе варианта хирургического лечения варикоцеле учитывали такие факторы как: гемодинамический тип патогенеза варикоцеле, возраст пациента, объем яичка, степень варикоцеле.

40 пациентам применили лапароскопическую технику доступа к яичниковой вене по методу Паломо. Левостороннее варикоцеле было у 31 пациента (77,5%) и у 9 – двустороннее (22,5%). Критерием оценки непосредственных результатов было количество осложнений и рецидивов. Пациенты наблюдались стационарно в течении 2 дней, затем амбулаторно.

До оперативного вмешательства 16 пациентов (40%) предъявляли жалобы на боли тянущего характера в мошонке слева, 24 пациента (60%) жаловались на дискомфорт в области мошонки. В 95% случаев лапароскопической варикоцелэктомии отмечено исчезновение жалоб на боль и дискомфорт в области мошонки и отсутствие патологических изменений при пальпации органов мошонки после лечения, в то же время у 2 пациентов (5%) жалобы на боли и дискомфорт сохранились.

По данным ультразвукового исследования до операции диаметр вен семенного канатика в положении стоя в покое от 3,0 до 3,4 мм (среднее значение 3,2 мм), в положении стоя при пробе Вальсальвы от 3,5 до 4,1 мм (среднее значение 3,8 мм), у всех пациентов выявлено наличие ретроградного кровотока.

Спустя 6 месяцев после операции по данным ультразвукового исследования органов мошонки выявлено, что в 2 случаях (5%) диаметр яичковых вен в покое в положении стоя составил 3,1 мм, 2,9 мм, при пробе Вальсальвы – 3,6 мм и 3,4 мм соответственно, в этих случаях отмечалось наличие ретроградного кровотока. У остальных пациентов (95%) показатели диаметра яичковых вен в положении стоя в покое составили 1,8 – 2,1 мм (среднее значение 2,1 мм), при пробе Вальсальвы – 2,3 – 2,7 мм (среднее значение 2,6 мм), ретроградный кровоток отсутствовал.

Таким образом, по данным ультразвукового исследования органов мошонки отсутствие ретроградного кровотока и снижение диаметра вен семенного канатика до нормальных значений было достигнуто у 38 пациентов (95%). У 2 пациентов отмечено сохранение ретроградного кровотока, снижение до нормальных значений не произошло либо по показателю диаметра вен при пробе Вальсальвы, либо по показателям диаметра в покое и при пробе Вальсальвы.

Сохранение у 2 пациентов жалоб, патологических изменений яичковых вен при пальпации в области мошонки слева, отсутствие снижения показателей диаметра вен лозовидного сплетения до нормальных значений свидетельствовало о рецидиве варикоцеле.

За 6 месяцев наблюдения после лечения отмечен один случай гидроцеле (2,5%). Осложнение развилось через 3 недели после вмешательства. Пациенту проведена повторная операция.

Из 40 пациентов 16 (40%) провели в медицинском центре 1 койко-день, 20 пациентов (50%) – 2 койко-дня, 4 пациента (10%) – 3 койко-дня. Средняя длительность пребывания в медицинском центре составила 2 дня.

### **Выводы.**

1. Клиническая эффективность лапароскопического лечения варикоцеле по методу Паломо составила 95%.
2. Осложнение лапароскопического лечения варикоцеле развилось у одного пациента (2,5%).
3. Лапароскопическое лечение варикоцеле по Паломо требует минимальных сроков госпитализации пациентов 1-2 койко-дня (в среднем 2 койко-дня).

### **Литература**

1. Урология. Под ред. Н.А. Лопаткина. – М., 2011. – С.438.
2. Бердников М.А., Антипов Н.В. Варикоцеле: современная проблема. // Журнал фундаментальной медицины и биологии. - 2016. - №3. – С.42-53.
3. Боголюбов С.В., Витязева И.И., Косорукова И.С. Варикоцеле как мужской фактор бесплодия в клинике ВРТ. Тезисы докладов XXI Международной конференции РАРЧ. М. – 2011. - С.113.
4. Кадыров З.А. Варикоцеле. - Душанбе. - 2006. – 255 с.
5. Степанов В.Н., Кадыров З.А. Диагностика и лечение варикоцеле. - М., 2001. - 169 с.
6. Кадыров З.А., Ишонаков Х.С., Матар С. С. Эпидемиология, диагностика и лечение двустороннего варикоцеле. // Урология. – 2008. - №2. – С.64-68.

7. Мухиддинов Н.Д., Маликов М.Х., Одинаев Х.С., Абдуллоев З.Р. Современное состояние проблемы хирургического лечения больных варикоцеле // Вестник Авиценны. - 2017. - Т. 19. - № 4. - С. 544-549.
8. Петроченков Е.В., Ростовская В.В. История хирургии варикоцеле // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - Т. 8. - № 4. - С. 88-96.
9. Чепуров А.К., Кривобородов Г.Г., Мамаев И.Э., Пронкин Е.А. Лапароскопические операции в лечении варикоцеле. // Вестник Российского медицинского университета. - 2009. - № 5. - С. 68-73.
10. Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Поваляев А.В. Оперативная лапароскопия. - М. - 2010. - 192 с.

### Түйін

Б. Айтбайұлы

#### «Сымбат-Нұр» медициналық орталығы, Қазақстан Республикасы, Шымкент ВАРИКОЦЕЛЕМЕН НАУҚАСТАРДЫ ЛАПАРОСКОПИЯЛЫҚ ЕМДЕУ

Варикоцеле ерлердің 15-30% -ында анықталады. Варикоцелді хирургиялық емдеудің 120-дан астам әдісі жасалды. Медициналық технологияның дамуы практикалық денсаулық сақтауға бұрын жасалған хирургиялық операциялардың инновациялық минималды инвазивті нұсқаларын енгізуге мүмкіндік берді. Хирургиялық лапароскопия қазіргі уақытта варикоцелімен ауыратын науқастарды емдеу үшін кеңінен қолданылады. Паломо лапароскопиялық варикоэлектomiaны біз 40 науқасты хирургиялық емдеуде қолдандық. 38 пациентте әдіс клиникалық тиімділікті көрсетті (95% жағдай). Пациенттердің медициналық орталықта болуының орташа ұзақтығы - 2 күн.

Кілт сөздер: варикоцеле, лапароскопиялық хирургия, Паломо әдісі, клиникалық тиімділігі, асқынулары.

### Summary

B. Aitbayuly

#### Symbat-Nur Medical Center, Shymkent, Republic of Kazakhstan LAPAROSCOPIC TREATMENT OF PATIENTS WITH VARIKOCELE

Varicocele is detected in 15-30% of the male population. More than 120 methods of surgical treatment of varicocele have been developed. The development of medical technology has made it possible to introduce innovative minimally invasive versions of previously developed surgical operations into practical healthcare. Surgical laparoscopy is currently widely used to treat patients with varicocele. Palomo laparoscopic varicocelectomy was used by us in the surgical treatment of 40 patients. In 38 patients, the method showed clinical efficacy (95% of cases). The average length of stay of patients in the medical center was 2 days.

Key words: varicocele, laparoscopic surgery, Palomo method, clinical efficacy, complications.

МРНТИ 76.29.43

**Б.Айтбайұлы**

Медицинский центр Сымбат-Нұр, г. Шымкент, Республика Казахстан

## **АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВАРИКОЦЕЛЕ**

Внедрение в практическое здравоохранение оперативной лапароскопии как малоинвазивного решения разработанных ранее хирургических операций позволяет существенно снизить риск инфекционных осложнений. Применение современных антибиотиков делает риск инфекционных осложнений минимальным. Для антибиотикопрофилактики применяли ко-амоксциллин. Лапароскопическое лечение варикоцеле по Паломо применили в хирургическом лечении 40 пациентов. У 38 пациентов метод показал клиническую эффективность (95% случаев). Инфекционных осложнений не зарегистрировано.

Ключевые слова: ко-амоксциллин, профилактика инфекционных осложнений, клиническая эффективность, варикоцеле, лапароскопическая операция, метод Паломо.

Послеоперационные инфекционные осложнения хирургического лечения пациентов с варикоцеле составляют по данным разных авторов от 6 до 25% [1,2,3]. Внедрение в практическое здравоохранение оперативной лапароскопии как малоинвазивного решения разработанных ранее хирургических операций позволяет существенно снизить риск инфекционных осложнений [4,5]. Наряду с хирургическими и организационными аспектами ключевую роль в предупреждении инфекционных осложнений и благоприятном исходе оперативного вмешательства имеет антибиотикопрофилактика. Назначение антибактериальных препаратов при варикоцеле является рутинной практикой среди урологов, в то же время "профилактическое" назначение курса антибиотикотерапии длительностью 3–5–7 суток считается устаревшим [6,7,8]. Основная цель периоперационной антибиотикопрофилактики – предупреждение развития гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде, снижение летальности, стоимости лечения и продолжительности пребывания больного в урологическом стационаре [7,8]. Современная периоперационная антибиотикопрофилактика заключается в создании необходимых концентраций антибиотиков в тканях с момента их возможной микробной контаминации и поддержание этого уровня в течение операции и 3–4 ч после операции (время генерации бактерий). Введение антибиотиков после операции не предотвращает развитие инфекции и является нерациональным, так как ведет к росту антибиотикорезистентности, нежелательных лекарственных реакций и дополнительным расходам. Экспериментальные и клинические данные, полученные в результате многоцентровых рандомизированных исследований, доказывают, что периоперационное применение антибиотиков позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений – с 25 до 1–5% [8]. Для антибиотикопрофилактики в урологии используют цефалоспорины I–II поколения, фторхинолоны, пенициллины защищенные ингибитором бета-лактамаз [9,10]. Наиболее оптимальной считается антибиотикопрофилактика с использованием одного препарата, в частности, доказана высокая эффективность монотерапии при применении ко-амоксциллина (амоксциллина/клавуланата), относящегося к группе ингибитор защищённых пенициллинов [9,10].

Препарат Клавам представляет собой комбинацию полусинтетического пенициллина амоксциллина и клавуланата калия, являющегося необратимым ингибитором  $\beta$ -лактамаз. Присутствие клавуланата калия предотвращает разрушение амоксциллина  $\beta$ -лактамазами, продуцируемыми многими грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Это позволяет сохранить антибактериальную активность препарата и расширить спектр действия амоксциллина на микроорганизмы, которые обычно резистентны к препарату по причине выработки ферментов разрушающих его.

Цель исследования – изучение эффективности препарата Клавам (амоксциллин/клавуланат) Алкем Лабораториз (Индия) для периоперационной профилактики при проведении операции варикоцеле.

**Материал и методы исследования.** Препарат Клавам применяли для периоперационной антибиотикопрофилактики у 40 больных с диагнозом варикоцеле. Возраст пациентов от 16 до 38 лет, средний возраст  $23,5 \pm 3,8$  лет. С целью антибиотикопрофилактики препарат назначали перорально по 1 таблетке амоксциллина/клавуланата (Клавам, 500/125 мг) за 4 ч до операции; при наличии сопутствующих заболеваний или осложненном течении операции – повторный прием 1 таблетки амоксциллина/клавуланата (Клавам, 500/125 мг) через 8 ч после первого приема.

Предоперационное обследование больные проходили амбулаторно, после чего им назначали дату и время проведения операции.



Все пациенты были обследованы при помощи общеклинических методов, лабораторных методов, методов ультразвуковой диагностики и рентгенологического исследования. В работе применяли методику доплероэхографии вен семенного канатика для диагностики рецидива варикоцеле.

Общеклиническое обследование, ультразвуковое исследование и другие выполняли на базе медицинского центра Сымбат-Нұр г. Шымкент. Лапароскопическую варикоцелэктомию выполняли с использованием оборудования фирмы «Karl Storz» (Германия). Камеру эндоскопа вводили через трокар (10 мм) в области пупка, два рабочих трокара по 5 мм над лоном левой подвздошной области. Эндоскопическую варикоцелэктомию выполняли по методу Паломо.

Все цифровые данные в настоящем исследовании обработаны методами альтернативной и вариационной статистики при помощи компьютерной программы «Биостатистика».

**Результаты.** У 40 пациентов применили лапароскопическую технику доступа к яичниковой вене по методу Паломо. Левостороннее варикоцеле было у 31 пациентов (77,5%) и у 9 – двухстороннее (22,5%). Критерием оценки непосредственных результатов было количество осложнений и рецидивов. Пациенты наблюдались стационарно в течении 2 дней, затем амбулаторно.

Из 40 пациентов 32 получали Клавам однократно, 8 мужчинам потребовалось повторное применение. Одному пациенту потребовалось курсовое послеоперационное применение антибиотика (было продолжено применение Клавама в течение 5 дней по 1 таблетке 625 мг 3 раза в день). Таким образом, эффективность периоперационной антибиотикопрофилактики при лапароскопической варикоцелэктомии по Паломо препаратом Клавам (амоксциллин / клавуланат) составила 97,5%.

Отмечена хорошая переносимость препарата Клавам, нежелательных явлений не отмечено.

До оперативного вмешательства 16 пациентов (40%) предъявляли жалобы на боли тянущего характера в мошонке слева, 24 пациента (60%) жаловались на дискомфорт в области мошонки. В 95% случаев лапароскопической варикоцелэктомии отмечено исчезновение жалоб на боль и дискомфорт в области мошонки и отсутствие патологических изменений при пальпации органов мошонки после лечения, в то же время у 2 пациентов (5%) жалобы на боли и дискомфорт сохранились.

Сохранение у 2 пациентов жалоб, патологических изменений яичковых вен при пальпации в области мошонки слева, отсутствие снижения показателей диаметра вен лозовидного сплетения до нормальных значений свидетельствовало о рецидиве варикоцеле.

За 6 месяцев наблюдения после лечения отмечен один случай гидроцеле (2,5%). Осложнение развилось через 3 недели после вмешательства. Пациенту проведена повторная операция.

Из 40 пациентов 16 (40%) провели в медицинском центре 1 койко-день, 20 пациентов (50%) – 2 койко-дня, 4 пациента (10%) – 3 койко-дня. Средняя длительность пребывания в медицинском центре составила 2 дня.

#### **Выводы.**

1. Периоперационная антибиотикопрофилактика препаратом Клавам (амоксциллин/клавуланат) при лапароскопическом лечении пациентов с варикоцеле (по методу Паломо) позволила исключить инфекционные осложнения у 97,5% пациентов.
2. Не инфекционные осложнения лапароскопического лечения варикоцеле развилось у одного пациента (2,5%).
3. Препарат Клавам (амоксциллин/клавуланат) хорошо переносился больными, нежелательных эффектов применения не зарегистрировано.
4. Препарат Клавам (амоксциллин/клавуланат) может быть рекомендован для периоперационной профилактики инфекционных осложнений при лапароскопическом лечении пациентов с варикоцеле.

#### **Литература**

1. Кадыров З.А. Варикоцеле. - Душамбе. - 2006. – 255 с.
2. Степанов В.Н., Кадыров З.А. Диагностика и лечение варикоцеле. - М., 2001. - 169 с.
3. Шадамов А.К., Салиев А.Р., Эргашев Б.А., Шадамов М.А. Особенности диагностики варикоцеле. // Андрология и генитальная хирургия. - 2010. - №2. – С.81.
4. Чепуров А.К., Кривобородов Г.Г., Мамаев И.Э., Пронкин Е.А. Лапароскопические операции в лечении варикоцеле. // Вестник Российского медицинского университета. - 2009. - №5. - С.68-73.
5. Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Повалыев А.В. Оперативная лапароскопия. - М. - 2010. – 192 с.
6. Страчунский Л.С., Беденков А.В. Антибиотикопрофилактика в хирургии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004 - № 6. - С.286 – 289.
7. Набер К., Бергман Б., Бишоп М. и др. Руководство по периоперационной антибиотикопрофилактике в оперативной урологии Европейской ассоциации урологов. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. - №3. – С.107 – 114.

- 8.Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В., Дементьева А.В. Антибактериальная профилактика и терапия при урологических операциях.// Российский медицинский журнал. – 2007. -№12. - С. 34 – 38.
- 9.Руководство для практикующих врачей «Рациональная фармакотерапия в урологии»/под.ред. Н.А.Лопаткина, Т.С.Перепановой.–М.,- 2006.– С. 460–466.
- 10.Перепанова Т.С. Принципы антибактериальной профилактики перед урологическими вмешательствами/ /Российский медицинский журнал. – 2007. - №5. - С.425.

Түйін

Б.Айтбайұлы

«Сымбат-Нұр» медициналық орталығы, Қазақстан Республикасы, Шымкент

**ИНФЕКЦИЯЛЫҚ ЕМЕС ШАҒЫМДАРДЫҢ АНТИБИОТИКАЛЫҚ ПРОФИЛАКТИКАСЫ  
ВАРИКОЦЕЛЕМЕНІҢ НАУҚАСТАРДЫ ЛАПАРОСКОПИЯЛЫҚ ЕМДЕУ**

Хирургиялық лапароскопияны практикалық денсаулық жағдайында бұрын жасалған хирургиялық операциялардың минималды инвазивті шешімі ретінде енгізу инфекциялық асқынулардың қаупін едәуір төмендетеді. Қазіргі антибиотиктерді қолдану инфекциялық асқынулардың пайда болу қаупін минималды етеді. Антибиотик профилактикасы үшін ко-амоксциллин қолданылды. Паломо бойынша варикоцелді лапароскопиялық емдеу 40 науқасты хирургиялық емдеуде қолданылды. 38 пациентте әдіс клиникалық тиімділікті көрсетті (95% жағдай). Инфекциялық асқынулар тіркелмеген.

Кілт сөздер: ко-амоксциллин, инфекциялық асқынулардың алдын-алу, клиникалық тиімділігі, варикоцеле, лапароскопиялық хирургия, Паломо әдісі.

Summary

B. Aitbayuly

Symbat-Nur Medical Center, Shymkent, Republic of Kazakhstan

**ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS AT  
LAPAROSCOPIC TREATMENT OF PATIENTS WITH VARIKOCELE**

The implementation of surgical laparoscopy as a minimally invasive solution of previously developed surgical operations in practical public health significantly reduces the risk of infectious complications. The use of modern antibiotics makes the risk of infectious complications minimal. Co-amoxicillin was used for antibiotic prophylaxis. Laparoscopic treatment for varicocele according to Palomo was used in the surgical treatment of 40 patients. In 38 patients, the method showed clinical efficacy (95% of cases). Infectious complications are not registered.

Key words: co-amoxicillin, prevention of infectious complications, clinical efficacy, varicocele, laparoscopic surgery, Palomo method.

МҒТАР 76.29.48

Г.С.Садькова, Э.К.Бекмурзаева, Х.Т.Қорғанбаева, Ж.Ж.Жакипбекова<sup>2</sup>, А.Ш.Шакен<sup>2</sup>  
Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ, Қазақстан Республикасы  
Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік Университеті<sup>2</sup>, Шымкент қ, Қазақстан Республикасы

## ЖҮКТІЛЕРДЕГІ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬДІ ПАТОЛОГИЯЛАРДЫҢ КЕЗДЕСУ ЖИЛІГІ

### ТҮЙІН

Жүктілердегі туу қарқындылығының төмендетудегі ең актуалды және маңызды мәселелердің бірі экстрогенитальды патология болып табылады. Қалалық емханада тіркелген жүкті әйелдердегі экстрогенитальды патологиялардың атап айтсақ теміртапшылықты анемия, несеп шығару жүйесінің аурулары мен асқазан ішек жолдарының, жүрек қан тамыр ауруларының кездесу жиілігін жасына және жүктіліктің мерзіміне байланысты анықталды. Фертильді жастағы барлық әйелдерге медициналық тексеру жүргізу жүктілік кезіндегі экстрагенитальды патологияларды алдын алуға мүмкіндік береді. Жүктілікті жоспарлау мақсатында отбасын жоспарлау туралы минилекциялар ұйымдастырылу қажет.

**Кілт сөздер:** жүктілік, экстрогенитальды патология, теміртапшылықты анемия, пиелонефрит, асқазан ішек жолдарының ауруы.

**Өзектілігі.** Бүгінгі таңда Қазақстандағы дені сау жүкті әйелдердің көрсеткіші 30% дан аспайды. Ресей зерттеулеріне қарасақ 40% жағдайда барлық әйелдер жүктілігі жеңіл өтеді, яғни токсикозсыз және экстрогенитальды патологияларсыз. Жүктілік ағымның терең анализінің көрсетуі бойынша, жүктіліктің тек 20 % асқынусыз және экстрогенитальды патологияның болуы 30-40% жағдайда. Жүктіліктің тоқтау қауіпінің 12% міндетті түрде ұрықтың дамуына және оның ары қарай өсуіне әсер етеді. Бірақта тұқым қуалаушылық ауруларды да естен шығармау қажет, себебі қазіргі 60% аурулар тұқымқуалаушылықпен дамыған болып есептеледі.

Жүктілердегі туу қарқындылығының төмендетудегі ең актуалды және маңызды мәселелердің бірі экстрогенитальды патология болып табылады. Жүктіледе теміртапшылықты анемиямен бірге кең таралған ауруларға: жүрек-қан тамыр жүйесінің аурулары, асқазан ішек жолдарының аурулары, эндокриндік, зәр шығару және тыныс алу жүйесінің аурулары жатады.

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметеріне қарай жүкті әйелдердегі экстрогени-тальды патологияның пайда болу жиілігі 28,3% ке артқан. Бұл соңғы 5 жыл ішінде ересек тұрғындар арасында жалпы аурушандықтың артуымен байланысты. Жүктіліктен алдын созылмалы аурулары бар әйелдер жүктілік кезінде денсаулығы нашарлап, ауруы одан әрі өрши түседі. [1].

Біріншіден, бұл әйел ағзасындағы иммунді реактивтіліктің қайта құрылуымен және оның депрессиясымен байланысты. Мұнымен бірге осы уақытта ішкі ағзаларда қабынулық аурулар күшейеді. Екіншіден, жүктілік кезінде эндокриндік регуляция ауысып артериялық гипертензия, қалқанша безі, бүйрекүсті безі ауруларының ағымын нашарлатады. Үшіншіден жүктілік кезінде темір қолданылымы артып бұл анемияның тереңдеуіне алып келеді. Теміртапшылықты анемиямен 65% ке жуық жүктілер ауырады. 14-32% жүктілерде экстрогенитальды патологияның асқынған жүктіліктен және босанудан болады. [2].

Біздің зерттеуіміз бойынша, дені сау жүктілер 13,6% құрады бұл Қазақстандағы жүктілердің орташа денсаулық индексінен 16,4 ға төмен, біз зерттеген 60% әйелдер Шымкент қаласының экологиясы нашар зоналарында тұрады.

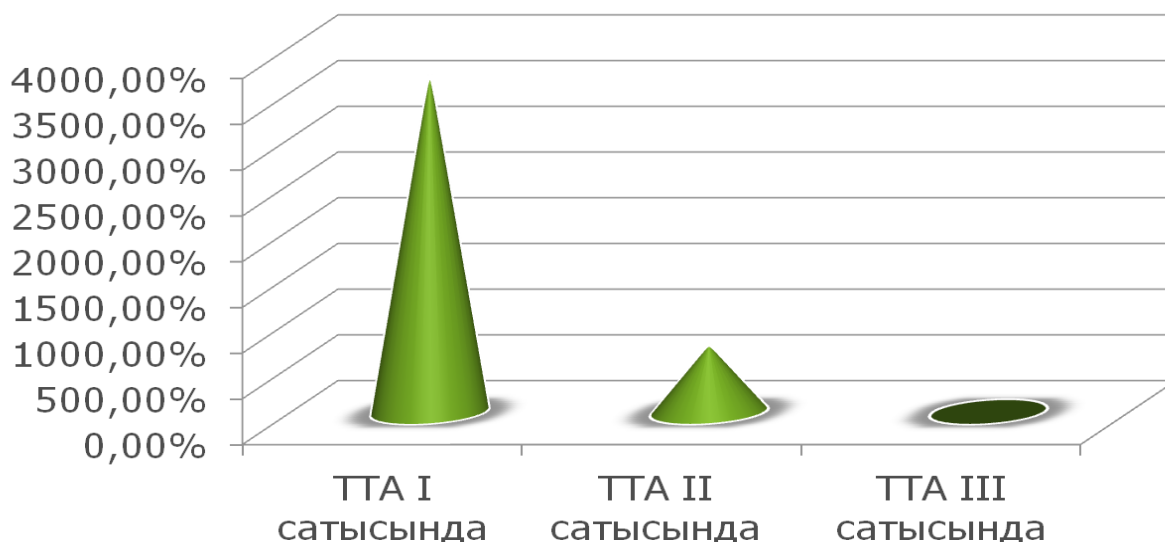
**Мақсаты:** Жүктілердегі экстрогенитальды патологияның кездесу жиілігін жасына және жүктіліктің мерзіміне байланысты анықтау.

**Материал және әдістер.** Зерттеуге 19-42 жас аралығындағы қалалық поликлиниканың әйелдер консультациясына тіркелген 500 әйел зерттелді.

Барлық әйелдер жастары ( 20 жасқа дейін- 13,2 %, 21-29 жас – 61,4 %, 30-39 жас- 25%, 40жас және одан жоғары – 0,4%) және жүктілік мерзімі бойынша бөлінген; I триместр- 182 ( 36,4%), II триместр- 153 (30,6%), III триместр- 165 (33%). Жүкті әйелдердің ішінде дені сауы 68 (13,6%).

Жалпы тексеруден басқа, барлық жүкті әйелдерге, жүктілік барысында стандартты тексерулермен лабораториялы-инструменталды зерттеулер жүргізіледі; жалпы қан анализі (ЖҚА), жалпы зәр анализі (ЖЗА), биохимиялық аспаратаминотрансфераза (АСТ), креатинин, мочевина, электрокардиография, ЭхоКГ, іш қуысы мен бүйректердің (көрсеткіштер бойынша) УДЗ.

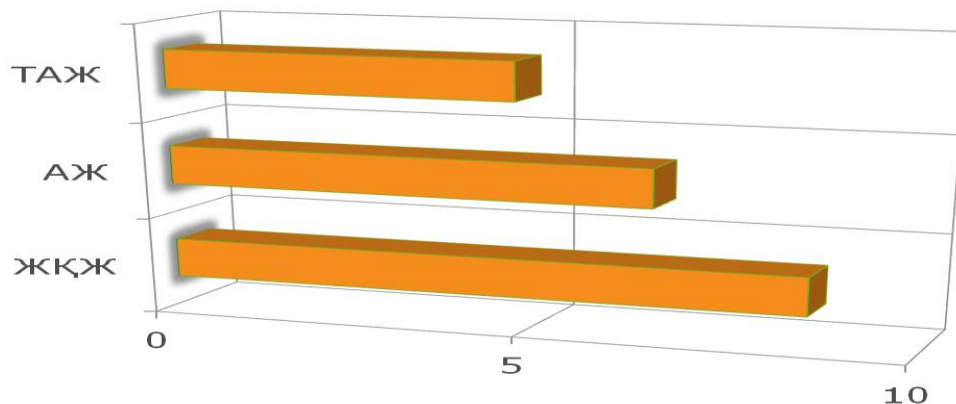
**Нәтижелері мен талдаулар.** Біздің жүргізген зертеулеріміз бойынша, клиникалық тәжірибе жағдайында, Шымкент қалалық № 2 ауруханасының емханасындағы тіркеудегі әр жүкті әйелдердің ішкі ағзаларының патологиясы мен жүктіліктің екінші триместрде күшейетін ауықымды темір жетіспеушілік анемиясы және асқазан-ішек аурулары байқалады. Біздің зерртеулеріміздің нәтижелері бойынша әр жүкті әйелдерде ішкі ағзаларының белгілі бір патологиялары диагностикаланады. Бірінші суретте көрсетілгендей жүкті әйелдерде темір тапшылықты анемия (ТТА) I сатысында 186 (37,2%), II сатысында 37 (7,4%), III сатысында 1(0,2 %) адамда анықтаған.



Сурет 1. Жүкті әйелдердегі темір тапшылықты анемиясы

Несеп шығару жүйесі бойынша әсіресе созылмалы пиелонефритпен және оның асқинуымен 86 (17,2%), несептас ауруымен (НТА) 10 (2%) жүкті әйелдер тіркелді.

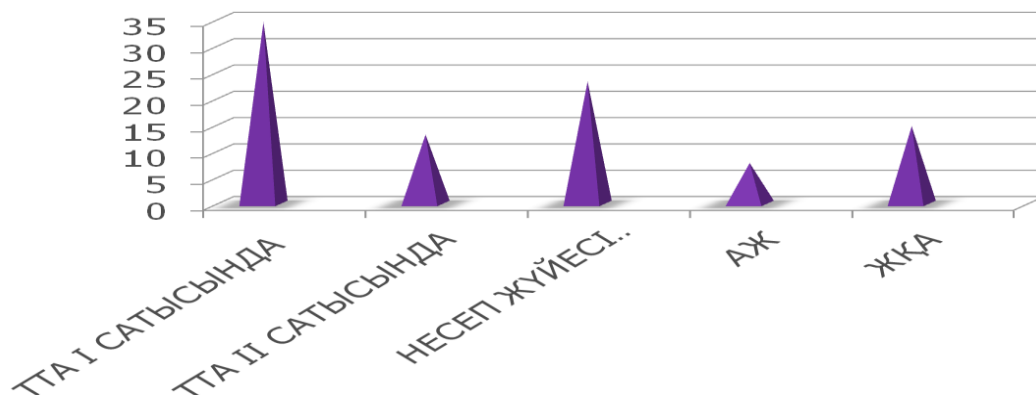
Үшінші орынды ЖҚЖ аурулары орын алуда 8,6 %, одан кейін АІЖ аурулары 6,6 % және тыныс жүйесінің аурулары 4,8 %. Екінші суретте көрсетілгендей 20 мен 29 жас аралығында жүкті әйелдердің ішінде ең көп мынадай аурулар басымрақ.



Сурет 2. Жүкті әйелдердегі темір тапшылықты анемиясы, асқазан ішек жолдары аурулары және жүрек қан тамыр жүйесі ауруларының кездесу жиілігі.

ТТА бірінші сатысында – 80 ( 31,1 %), НІШЖ ауруы – 72 ( 28%), АІЖ аурулары 33 ( 13%) және ЖҚА 41 (15,9) жүкті әйелдерде анықталған.

Жүктіліктің мерзіміне байланысты экстрагенитальды патологияның кездесу жиілігі үшінші суретте көрсетілгендей жиі ІІ кезеңінде басым - ТТА бірінші сатысында - 34,5 %, екінші сатысында – 13,1 %, несеп жүйесінің ауруларымен жиі пиелонефритпен – 23,2%, АІЖ ауруымен 7,7%, ЖҚА - 14,7%



Сурет 3. Жүктіліктің мерзіміне байланысты экстрагенитальды патологиялардың кездесу жиілігі

Жүктіліктің мерзіміне байланысты ІІІ триместрде - ТТА I сатысында -29,5 %, ІІ сатысында – 11,1 %, несеп жүйесінің ауруларымен жиі пиелонефритпен – 19,3% , АІЖ ауруымен 6,8%, ЖҚА- 9,8%.

#### Қорытынды:

Зерттеуімізді қорытындылай келе, жүкті әйелдерде көп таралған патология теміртапшылықты анемия болып әсіресе І дәрежелі 59,4% құрады, экстрагенитальды патологиялардың 21-29 жаста арасында 60 % ІІ триместрінде кездесетіндігі анықталды.

Сонымен, Шымкент қаласының қолайсыз факторларын (газбен улану, әлеуметтің деңгейі төмен) ескере отырып фертильді жастағы барлық әйелдерге медициналық тексеру жүргізу, жүктілік кезіндегі экстрагенитальды патологияларды ескерту және анықталған патологияларды дер кезінде емдеу және диспансеризациялау, дұрыс өмір сүру салтын және контрацепция әдістерін, отбасын жоспарлау туралы минилекциялар жүргізу мақсатымен білім беретін мекемелердегі дәрігерлерге баруға, жүктілікті жоспарлаушы әйелдерге, әйелдерге арнайы мектептер ұйымдастыру қажет.

#### Әдебиеттер

1. Кривцова Е.В., Верткин А.Л. Некоторые вопросы плановой и экстренной терапии экстрагенитальных заболеваний у беременных. //Акушерство и гинекология. М.: 2010.б. 37-40.
2. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. // Издание четвертое. М.: «Триада-Х», 2007; б. 816.
3. Казакова Л.М. Железодефицитная анемия у беременных. //Медицинская помощь. 2003; 1: б. 15-17.
4. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Мурашко Л.Е. Коррекции железодефицитных состояний у беременных с гестозом. // Проблемы репродукции. 2003; 2: б.30-34.

#### РЕЗЮМЕ

Г.С.Садыкова, Э.К.Бекмурзаева, Х.Т., Ж.Ж.Жакипбекова<sup>2</sup>, А.Ш.Шакен<sup>2</sup>  
ЮКМА, МКТУ им. Х.А.Ясауи, г.Шымкент, Республика Казахстан

#### ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Экстрагенитальная патология является одной из наиболее актуальных и важных проблем снижения интенсивности родов у беременных. Экстрагенитальные патологии у беременных, зарегистрированных в городской поликлинике, определены в зависимости от возраста и срока беременности железодефицитной анемии, заболеваний мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинское обследование всех женщин фертильного возраста позволяет предотвратить

экстрагенитальную патологию во время беременности. В целях планирования беременности необходимо организовать минилекции по планированию семьи.

**Ключевые слова:** беременность, экстрагенитальная патология, железодефицитная анемия, пиелонефрит, болезнь желудочно-кишечного тракта.

#### **SUMMARY**

G.S.Sadykova, E.K.Bekmurzayeva, H.T.Korganbayeva, Zh.Zh.Zhakupbekova<sup>2</sup>, A.Sh.Shaken<sup>2</sup>  
SKMA, IKTU the name of Khoja Ahmed Yasawi, Shymkent city, Republic of Kazakhstan

#### **THE INCIDENCE OF EXTRAGENITAL PATHOLOGY IN PREGNANT WOMEN**

Extragenital pathology is one of the most relevant and important problems of reducing the intensity of childbirth in pregnant women. Extragenital pathologies in pregnant women registered in the city clinic are determined depending on the age and duration of pregnancy of iron deficiency anemia, diseases of the urinary system and gastrointestinal tract, and cardiovascular diseases. Medical examination of all women of fertile age allows to prevent extragenital pathology during pregnancy. In order to plan pregnancy, it is necessary to organize mini lectures on family planning.

**Key words:** pregnancy, extragenital pathology, iron deficiency anemia, pyelonephritis, gastrointestinal tract disease.

## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

МРНТИ 34.41.01

УДК: 611+616.36+616.61:618.33-097:615.9:616-036.12

**С.К.Тулеметов, к.м.н., доцент**

Ташкентский государственный стоматологический институт, г.Ташкент

### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ У ПОТОМСТВА КРЫС, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ И В УСЛОВИЯХ КОРРЕКЦИИ ГЕПАТИТА**

#### **Аннотация**

Показано, что хроническая гелиотринная интоксикация материнского организма оказывает отрицательное влияние на постнатальное становление печени у потомства, которое проявляется в виде существенного отставания темпов формирования структурных единиц и более длительного сохранения кроветворной функции органа. Эти изменения могут быть объяснены метаболическими нарушениями в организме матери и поступлением токсических метаболитов через молоко в организм потомства. Коррекция патологии печени матери до беременности способствует профилактике этих патоморфологических изменений и нормализации течения процессов постнатального развития и становления внутренних органов в подчинении нормальным генетически детерминированным процессам.

**Ключевые слова:** токсический гепатит, гелиотрин, потомство, постнатальное развитие, беременность, коррекция.

**Введение.** Важнейшим моментом благополучного исхода гестационного периода и гарантий рождения полноценного потомства является отсутствие экстрагенитальной патологии у беременных. В связи с этим представляется важным изучение постнатального развития потомства в условиях нарушенного (отягощенного) течения беременности. В структуре экстрагенитальных заболеваний особое место занимают хронические заболевания гепатобилиарной системы, рост которых отмечается повсеместно, в том числе у женщин фертильного возраста [1, 2, 3], что обусловлено увеличением прежде всего в структуре заболеваний населения острого инфекционного гепатита, влиянием химических соединений (ядохимикатов, экотоксикантов) [4, 5], алкоголя, необоснованным применением токсических доз лекарственных препаратов, а также особенностями нерационального питания населения [6, 7].

По результатам ретро- и проспективных исследований особенностей течения гестационного периода у беременных, перенесших вирусный гепатит до беременности, высок риск акушерских и перинатальных осложнений: невынашивания беременности, анемии, развития позднего гестоза, плацентарной недостаточности и задержки развития плода, асфиксии при рождении, неврологических и инфекционных осложнений у новорожденных [8, 9, 10]. В этой связи представляет большой интерес исследование влияния хронической интоксикации материнского организма на структурное состояние печени потомства в динамике постнатального онтогенеза. Далеко неясным остается вопрос и о дальнейшей судьбе потомства, а между тем эта проблема имеет первостепенное значение, как для педиатров, так и для акушеров, так как позволит определить особенности протекания беременности не только с точки зрения здоровья женщины, но и с точки зрения особенностей развития будущего потомства. Целью нашего исследования явилось изучение процессов раннего постнатального развития сосудисто-тканевых структур печени у крысят, рожденных от матерей с хроническим токсическим гепатитом и в условиях коррекции гепатита матери.

**Материал и методы.** Животные до эксперимента находились в карантине в течение недели и после исключения соматических и инфекционных заболеваний были переведены на обычный режим вивария. Модель хронического гелиотринного гепатита у самок воспроизводили еженедельной инъекцией гелиотрина в дозе 0,5 мг на 100 г массы в течение 6 недель. После последней инъекции животных разделили на 2 группы: 1 группа - крысы с хроническим токсическим гепатитом. Через 10 дней после последней инъекции к самкам 1 группы подсаживали самцов; 2 группа - крысы с хроническим токсическим гепатитом, получившие эссенциале форте и карсил в течение 30 дней. После окончания лечения к ним подсаживали самцов. Наступление беременности, как у контрольных, так и у опытных самок определяли по наличию сперматозоидов во влагалищных мазках. Все крысята, полученные как от опытных, так и контрольных

самок, после предварительного определения массы и длины тела, забивали на 3, 7, 21 и 30 сутки после рождения под легким эфирным наркозом. У всех крысят определяли массу печени и других важнейших внутренних органов. Для изучения были взяты кусочки печени крысят в 3,7,21 и 30 сутки постнатального развития. Для светооптических исследований кусочки печени фиксировали в жидкостях Карнуа, Буэна, после соответствующей проводки заливали в парафин. Окраску срезов производили гематоксилин-эозином. Взятый материал подвергли к общеморфологическим и морфометрическим методам исследования.

Для электронно-микроскопических исследований кусочки фиксировали в 1,25% растворе глутарового альдегида с дофиксацией в 1% растворе  $OsO_4$  на фосфатном буфере. После обезвоживания в спиртах возрастающей концентрации кусочки заливались в смесь эпон - аралдит. Ультратонкие срезы, изготовленные на ультратоме LKB (Швеция), после контрастирования исследовали в электронном микроскопе JEM-100 (Япония).

Все цифровые данные обрабатывали по критериям Фишера-Стьюдента; достоверными считались различия, удовлетворяющие  $P < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Во всех группах опытов продолжительность беременности составляла 21-22 дня. Достоверных отличий по количеству новорожденных крысят в помете не было, однако обнаружены отличия по массе тела крысят. В течение 30 дней постнатального онтогенеза крысята первой группы самок имели значительно меньшую массу тела, чем потомство второй группы. Известно, что масса эмбрионов зависит от численности плодов в помете и от условий протекания беременности. Анализируя полученные данные, мы выявили, что масса тела крысят во все сроки исследования постнатального онтогенеза в первой группе ниже контроля, хотя численность потомства в помете была одинакова.

Значительные нарушения обнаружены в микроструктуре печени у новорожденных крысят (3-7 сутки), рожденных от самок с хроническим токсическим гепатитом. При этом гепатоциты располагались рыхло и беспорядочно, разделяясь широкими и полнокровными синусоидными гемокапиллярами. В некоторых гепатоцитах отмечались явления гидропической дистрофии. В отдельных клетках наблюдался пикноз и лизис ядер. Увеличивались размеры гепатоцитов  $14,5 \pm 1,1$  (в контроле  $12,0 \pm 0,32$ ), количество двуядерных печеночных клеток  $1,7 \pm 0,2$  (в контроле  $1,20 \pm 0,04$ ). У животных, рожденных от самок в условиях коррекции гепатита подобных воспалительно-деструктивных изменений в сосудисто-тканевых структурах печени, не отмечалось. Лишь местами в междольковой соединительной ткани выявлялась инфильтрированность мононуклеарными клетками и локально расширенные синусоидные гемокапилляры. На 21 сутки постнатального развития, у животных первой группы наблюдалось некоторое усиление степени выраженности вышеизложенных патоморфологических изменений. Местами на фоне отчетливой балочно-дольчатой структуры печени, отмечались места с дисконкомплексацией паренхимы печени. Здесь же печеночные клетки располагались беспорядочно. В междольковой соединительной ткани выявлялись инфильтрированность мононуклеарными клетками. Венозные сосуды печени местами расширенные, полнокровные. А у животных второй группы в этот срок наблюдалась отчетливая балочно-дольчатая структура печени.

Исследование животных в более отдаленные периоды развития (в 30-сутки) показало, что у животных первой группы наблюдались значительные индивидуальные колебания степени выраженности патоморфологических изменений печени и характера возрастной динамики. Если у некоторых крысят с возрастом они постепенно несколько стихали, то у части животных наоборот эти явления несколько усиливались. Сохранялась отечность портальных трактов. Местами встречались гепатоциты с деструктивно-дистрофическими изменениями ядра и цитоплазмы. Увеличены звездчатые ретикуло-эндотелиоциты в количестве и размерах. У животных второй группы в этот срок микроструктура печени приобретал типичное дольчатое строение. Отчетливо выявлялись портальные тракты, представленные рыхлой волокнистой соединительной тканью. Сосудистый рисунок печени так же соответствовал к таковой взрослых интактных крыс.

Электронномикроскопические исследования показали, что у новорожденных крысят первой группы, в цитоплазме большинства гепатоцитов отмечаются немногочисленные органеллы и наличие бесструктурных зон, выявляются вакуоли мелких и средних размеров, представляющие собой липидные включения. Они окружены митохондриями и гранулярной эндоплазматической сетью. Встречаются отдельные гепатоциты с более плотно расположенными митохондриями. Синусоидные капилляры в отличие от второй группы имеют более широкие просветы, кровенаполнены, выстланы уплощенным эндотелием и единичными клетками Купфера. Желчные канальцы с небольшим просветом и микроворсинки гепатоцитов короткие. Видны большие периваскулярные скопления клеток кроветворения на разных стадиях развития. На третьи сутки после рождения обнаружено дальнейшее накопление органелл. В цитоплазме гепатоцитов очень компактно располагаются митохондрии овальной или удлинённой формы. Вокруг ядра и митохондрий видны скопления из нескольких рядов параллельно расположенных канальцев гранулярной эндоплазматической сети.



На седьмые сутки постнатального развития у крысят первой группы заметно увеличились размеры гепатоцитов. Ядра округлой или овальной формы, содержали плотные участки гетерохроматина под ядерной оболочкой, а также в центральной зоне кариоплазмы. В цитоплазме гепатоцитов располагались большое количество мелких, округлой формы митохондрии, хотя плотность их расположения было меньше, чем у контрольных животных. Гранулярная эндоплазматическая сеть развита слабо, располагалась в виде параллельных канальцев вокруг ядра и между митохондриями, содержала многочисленные рибосомы. Вокруг митохондрий ЭПС образовала характерные кольцевидные канальцы. Встречались малодифференцированные гепатоциты небольших размеров, содержащих небольшое количество органелл. Желчные канальцы довольно широкие с гладкой поверхностью просвета, почти не имеющей микроворсинок. Синусоидальная поверхность гепатоцитов образовала короткие, многочисленные микроворсинки.

У 14 сутокных крысят среди гепатоцитов встречались различные типы клеток. Большая часть гепатоцитов имели небольшие размеры и плотную цитоплазму за счет компактно расположенных митохондрий. Вокруг ядра и митохондрий располагались одиночные цистерны гранулярной эндоплазматической сети. В других гепатоцитах митохондрии располагались менее плотно, гранулярная эндоплазматическая сеть более развита и обнаруживались скопления гранул гликогена. Ультраструктура гепатоцитов тридцатидневных крысят первой группы, существенно не отличалась от крысят второй группы. Гепатоциты содержали все органеллы. Хорошо развита гранулярная эндоплазматическая сеть, отмечалось большое количество митохондрий. Выявлялись участки с гранулами гликогена. В цитоплазме много свободных рибосом и полисом. Комплекс Гольджи и лизосомы расположены у билиарного полюса. Обнаруживаются микротельца в небольшом количестве, в некоторых гепатоцитах встречались липидные капли.

**Заключение.** Таким образом, наши исследования показали, хроническая гелиотринная интоксикация материнского организма оказывает отрицательное влияние на постнатальное становление печени у потомства, которое проявляется в виде существенного отставания темпов формирования структурных единиц и более длительного сохранения кроветворной функции органа. Эти изменения могут быть объяснены метаболическими нарушениями в организме матери и поступлением токсических метаболитов через молоко в организм потомства. Коррекция патологии печени матери до беременности способствует профилактике этих патоморфологических изменений и нормализации течения процессов постнатального развития и становления внутренних органов в подчинении нормальным генетически детерминированным процессам.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Jiang Y., Ma A., Sun Y., Han X., Cai J. Maternal iron overload results in liver damage in rat offspring // *Wei Sheng Yan Jiu*. 2015 May; 44(3): 402-6. Chinese. PMID: 26137618
2. Garoui el M., Fetoui H., Ayadi Makni F., Boudawara T., Zeghal N. Cobalt chloride induces hepatotoxicity in adult rats and their suckling pups // *Exp Toxicol Pathol*. 2011 Jan; 63(1-2): 9-15. doi: 10.1016 / j. etp. 2009.09.003. Epub 2009 Oct 9. PMID: 19819122
3. Karimi K., Keßler T., Thiele K., Ramisch K., Erhardt A., Huebener P., Barikbin R., Arck P., Tiegs G. Prenatal acetaminophen induces liver toxicity in dams, reduces fetal liver stem cells, and increases airway inflammation in adult offspring // *J. Hepatol*. 2015 May; 62(5): 1085-91. doi: 10.1016 / j. jhep. 2014.12.020. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25529619
4. Batty K.T., Moore B.R., Stirling V., Plett K.F., Page-Sharp M., Shilkin K.B., Mueller I., Rogerson S.J., Karunajeewa H.A., Davis T.M. Investigation of reproductive toxicity of piperazine in mice // *Reprod Toxicol*. 2010 Apr; 29(2): 206-13. doi: 10.1016 / j. reprotox. 2009.10.013. Epub 2009 Nov 3. PMID: 19892009
5. Тулеметов С.К., Акрамова М.Ю. Структурно-функциональные особенности роста и становления коры надпочечных желез потомства в условиях внутриутробного и раннего постнатального воздействия пестицидов // *Республиканский научный журнал «Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии» «VESTNIK»*, 2019. –Т. 85. -№ 1. –С.8-13.
6. Ghonghadze M., Antelava N., Liluashvili K., Okujava M., Pachkoria K. Effect of acetylcysteine, corvutin and their combination on the functional state of liver in rats with paracetamol induced toxic hepatitis // *Georgian Med News*. 2017 Feb; (263): 99-105. Russian. PMID: 28452735
7. Ghonghadze M., Antelava N., Liluashvili K., Okujava M., Pachkoria K. Action of l-carnitine, corvutin and their combination on functional state of liver in experimental model of reye syndrome in rats // *Georgian Med News*. 2017 Feb; (263): 105-111. Russian. PMID: 28452736
8. Gargouri M., Magné C., Ben Amara I., Ben Saad H., El Feki A. Dandelion-enriched diet of mothers alleviates lead-induced damages in liver of newborn rats // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2017 Feb 28; 63(2): 67-75. doi: 10.14715 /cmb/ 2017.63.2.10. PMID: 28364786

9. [Sobaniec-Lotowska M. E.](#), [Lebensztejn D. M.](#), [Lotowska J.M.](#) Ultrastructure of liver progenitor/oval cells in children with nonalcoholic steatohepatitis // Adv Med Sci. -2011. -Vol. 56. -№2. -P. 172-9.
10. Tukhtaev N.K., Zokirova N.B., Tukhtaev K.R., Tulemetov S.K. The mechanisms of the toxic effect of intrauterine and early postnatal exposure to pesticides on the development of the immune system of offspring // European sciences review scientific journal № 3–4 2018 (march–april) -P. 196-199

**Түйін**

**С. К. Төлеметов, м. ф. к., доцент**

Ташкент мемлекеттік стоматологиялық институты, Ташкент қаласы

**СОЗЫЛМАЛЫ УЫТТЫ ГЕПАТИТИ БАР АНАЛАРДАН ТУҒАН ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРДЫҢ  
ҰРПАҚТАРЫНДАҒЫ БАУЫРДЫҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ**

Ана ағзасының созылмалы гелиотринді улануы ұрпақта бауырдың постнаталдық қалыптасуына теріс әсер ететіні көрсетілген, ол құрылымдық бірліктердің қалыптасу қарқынының елеулі артта қалуы және органның қан шығару функциясының ұзақ сақталуы түрінде көрінеді. Бұл өзгерістер ана ағзасындағы метаболиттік бұзылулармен және сүт арқылы ұрпақ ағзасына уытты метаболиттердің түсуімен түсіндірілуі мүмкін. Жүктілік кезінде ана бауырының патологиясын түзету осы патоморфологиялық өзгерістердің алдын алуға және қалыпты генетикалық детерминирленген процестерге бағынысындағы ішкі органдардың постнаталдық дамуы мен қалыптасу үдерістерінің ағымының қалыпқа келуіне ықпал етеді.

**Кілт сөздер:** токсикалық гепатит, гелиотрин, ұрпақ, постнаталдық даму, жүктілік, түзету.

**Summary**

**S.K. Tulemetov**

Tashkent state of dental institute, Tashkent

**MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE LIVER IN THE OFFSPRING OF RATS BORN FROM MOTHERS WITH  
CHRONIC TOXIC HEPATITIS AND IN THE CONDITIONS OF CORRECTION OF HEPATITIS**

It has been shown that chronic heliotrin intoxication of the mother's body has a negative effect on the postnatal formation of the liver in the offspring, which manifests itself in the form of a significant lag in the rate of formation of structural units and a longer preservation of the hematopoietic function of the organ. These changes can be explained by metabolic disorders in the mother's body and the intake of toxic metabolites through milk into the body of the offspring. Correction of the pathology of the mother's liver before pregnancy helps prevent these pathomorphological changes and normalize the course of the processes of postnatal development and the formation of internal organs in subordination to normal genetically determined processes.

**Key words:** toxic hepatitis, heliotrin, offspring, postnatal development, pregnancy, correction.

**Төлеметов Сабиражан Каликович** – кандидат мед.наук, доцент Анатомии Ташкентского государственного стоматологического института МЗ Узбекистана.

Служебный адрес: 100047, г.Ташкент, ул. Тараққийет 103, главный учебный корпус, Анатомия ТДСИ.  
**Тел: +998712894412; Факс: +998712894412**

Домашний адрес: 700109, г.Ташкент, Юнусобод 15кв-л, 56 дом, 16кв-ра. E.mail:  
[:Tulemetov12@mail.ru](mailto:Tulemetov12@mail.ru)+998946193356 (моб), +998712235525 (дом)

## ФАРМАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МРНТИ 76.35.43

**С.И. Мерзликин, Е.Г. Погосян, В.И. Степаненко**

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

### АНАЛИЗ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ И ОТРАВЛЕНИЙ ВЕРТИНЕКСОМ

#### Резюме

В статье приведены данные аналитического обзора побочных действий и острых отравлений вертинексом. Вертинекс достаточно применяемое лекарственное средство с нейролептическим действием, производимое как генерик во многих странах. Вместе с тем, в последнее десятилетие в мире зарегистрировано 258 случаев острого отравления препаратом. Среди главных причин отравлений отмечены побочные действия вертинекса при лечении в терапевтических дозах. До 10 % от общего количества острых отравлений – это летальные случаи от передозировки с суицидальной целью в дозах, превышающие терапевтические в десятки раз в зависимости от обстоятельств.

**Ключевые слова:** анализ, вертинекс, отравления, побочные действия

По данным источников [1-3], лекарственные средства (ЛС) при неконтролированном применении или неадекватной дозировке ежегодно становятся причиной смерти около 100 тыс. и развития тяжелых заболеваний более чем у 2 млн. человек. Только в США каждые 19 минут один человек погибает от передозировки ЛС. Проблема передозировки ЛС является распространенной по ряду причин. Среди них: преднамеренная передозировка в случае суицида, безрецептурный отпуск препаратов и самолечение. По статистике от передозировки ЛС при суицидах погибает около 15-18% лиц. Возможны ситуации, связанные с передозировкой у детей, когда применение ЛС происходит без учета возраста ребенка или индивидуальной чувствительности к определенному лекарственному веществу. Летальность при тяжелых формах отравлений ЛС у детей составляет около 15% [4-6].

Наиболее часто летальные отравления наблюдаются среди ЛС, влияющих на ЦНС, среди них - психотропные, снотворные, седативные и др. [7, 8]. Нейролептики составляют большую группу психотропных средств и занимают главное место в фармакотерапии острых и хронических психозов [9, 10]. В последние годы наблюдается увеличение применения психотропных средств наркозависимыми лицами для усиления состояния наркотического опьянения и облегчения проявлений абстинентного синдрома, что связано с увеличением незаконного оборота наркотических веществ. В итоге это приводит к увеличению случаев смертельных отравлений. Отравления психотропными средствами так же часто связаны с их использованием для самолечения и с суицидальной целью. По данным различных авторов, от 25 до 40% случаев отравления психотропными средствами наблюдаются у больных с психической патологией [6, 10, 11].

К группе психотропных средств относятся различные по химической структуре лекарственные вещества: производные фенотиазина, тиоксантена, бутирофенона, дифенилбутилпиперидина, индола и др. [12, 13]. В зависимости от заместителей в молекулах веществ различают пиперазиновые производные фенотиазина (прохлорперазин, бутаперазин, трифтазин, флуфеназин), производные пиперидина (тиоридазин, перициазин, мезоридазин) и алифатические производные (хлорпромазин, левомепромазин, алимемазин, промазин) [14, 15]. Вертинекс (прохлорперазин) - производное фенотиазина с антиэметической активностью, который оказывает центральные холинергические анальгезирующие действие и является антагонистом дофаминовых рецепторов. В Украине вертинекс отпускается безрецептурно и зарегистрирован как препарат производства фирмы Кусум Хелтхкер PVT Ltd (Индия).

**Цель исследования:** Проведение аналитического обзора побочных действий и отравлений вертинексом.

**Результаты и обсуждения:** Вертинекс применяется как нейролептик для лечения шизофрении, тревожных расстройств и мигрени. Он также эффективен как противорвотное средство для лечения тошноты и рвоты. В Великобритании вертинекс в виде прохлорперазина малеата применяют для облегчения симптомов лабирингита, включающие не только тошноту и головокружение, но и пространственное и временное искажение действительности [16-18]. После инъекции противорвотное действие вертинекса проявляется через

5-10 минут и длится от 3 до 4 часов. При пероральном введении начало действия наступает через 30 минут, а продолжительность действия - до 6 часов.

Вертинекс как генерическое средство производится во многих странах мира под различными торговыми названиями в виде таблеток, суппозиторий и инъекционных форм [19, 20]. Комбинированный препарат прохлорперазина с индометацином и кофеином «Дифметре» применяется для лечения мигрени. В ветеринарии прохлорперазин используют как комбинированный препарат с изопропамидом (Дарбазин). Значительное количество торговых названий и производителей увеличивает его доступность к приобретению, что в значительной мере повышает риск развития отравлений при передозировке.

На веб-сайтах Food and Drug Administration (FDA), patientville.com, ehealthme.com и в других источниках достаточно подробно описаны побочные эффекты и последствия острого отравления прохлорперазином [21-26]. Так, применение прохлорперазина является причиной нарушений со стороны нервной системы, в частности: острой дистонии или дискинезии, симптомов паркинсонизма (тремор, ригидность, акинезия, бессонница, тревожное возбуждение). Седация и экстрапирамидные побочные эффекты являются достаточно распространенным явлением и включают в себя: беспокойство, дистонические реакции, псевдопаркинсонизм и акатизию. Экстрапирамидные симптомы могут влиять на 2% людей в низких дозах, тогда как высокие дозы препарата могут влиять на 40% людей. Опасные последствия со стороны сердца включают: нарушение сердечного ритма (желудочковая аритмия и аритмии предсердий, AV блокада, желудочковая тахикардия, что может привести к фибрилляции желудочков или остановки сердца) и внезапную смерть. Со стороны сосудов: гипотония, венозная тромбоэмболия (в том числе легочная эмболия), тромбоз глубоких вен. Побочными эффектами применения со стороны эндокринной системы является гиперпролактинемия, что может привести к галакторее, гинекомастии, аменорее, импотенции, непереносимости глюкозы, гипергликемии. Побочным эффектом со стороны кожи и подкожной клетчатки являются: металлическое серо-лиловое окрашивание, высыпания и фотосенсибилизация; со стороны пищеварительной системы - желтуха, а со стороны иммунной системы - ангионевротический отек и крапивница [27-28]. Прохлорперазин несовместим с этанолом и ингибиторами ЦНС. Данное средство так же снижает эффективность пероральных антикоагулянтов [21, 27]. В 2011 году FDA обновил информацию в инструкциях к антипсихотическим ЛС, в предродовой период, подчеркнув риск неонатальных осложнений при употреблении в III триместре. Эти осложнения включают следующее: экстрапирамидные признаки вследствие блокады дофамина и седации, трудности при дыхании и кормлении, возбуждение, тремор, аномально пониженный или повышенный мышечный тонус. FDA определяет эти симптомы как «синдром отмены», но эти признаки также могут означать побочные эффекты от остаточного влияния прохлорперазина. Эти осложнения могут исчезать спонтанно или требовать дополнительной стационарной помощи [29]. Согласно данным сайтов FDA и patientsville.com., во многих странах зарегистрирован ряд случаев отравлений вертинексом под различными торговыми названиями. Всего выявлено 258 случаев в период с 2010 по 2016 гг. (табл.). Случаи отравления проанализированы программой Microsoft Excel и STATISTICA 6.0.

**Таблица - Зарегистрированные случаи острого отравления вертинексом**

№	Страна	Количество отравлений		№	Страна	Количество отравлений	
		Абс.	%			Абс.	%
1.	Великобритания	28	10,9	6.	Германия	19	7,4
2.	Гонг Конг	1	0,4	7.	Южная Африка	2	0,8
3.	Дания	3	1,2	8.	США	161	62,3
4.	Канада	9	3,5	9.	Швейцария	2	0,8
5.	Китай	4	1,6	10.	Япония	29	11,1

Среди главных причин острых отравлений вертинексом отмечают побочные действия препарата при применении в терапевтических дозах, тогда как летальные случаи в основном обусловлены суицидальной передозировкой в дозах, превышающие терапевтические в десятки раз в зависимости от обстоятельств [22-24]. Осложняют риск отравлений такие факторы, как употребление алкоголя, полимедикаментозная терапия, заболевания печени, почек и др.

Так, по данным сайтов patientsville.com. и ehealthme.com [22, 23] комбинированные отравления прохлорперазином были вызваны: лекарственными взаимодействиями, применением препарата не по назначению, непреднамеренными и преднамеренными передозировками, депрессиями, рассеянным склерозом и

применением в сочетании с алкоголем. При это, настораживающим является количество случаев суицидов вертинексом, что составляет 8% от общего числа зарегистрированных случаев отравления. Основными симптомами при передозировке препаратом являются: экстрапирамидные расстройства, глубокий сон, коматозное состояние, реже - судороги, гипотензия, лихорадка, нарушения ритма сердца. Определены основные ЛС, которые применялись в комбинации с прохлорперазиним при суицидах – это клоназепам, лоразепам, апразолам, ибупрофен, напроксен, диазепам, сероквель, депакот и др. [22-24]. Вместе с тем, проведенный анализ источников не выявил систематических исследований, касающихся методов химико-токсикологического анализа, применяемых при отравлении вертинексом, и, которые включают в себя методы пробоподготовки образцов биологического материала для исследований, методики обнаружения и количественного определения токсиканта в экстрактах из биологического материала. При наличии этих методов в учреждениях проведения судебно-медицинской экспертизы количество зарегистрированных случаев отравлений препаратом, в частности в Украине, может быть значительно больше.

**Выводы.** Установлено, что в период с 2010 по 2016 гг. в разных странах зарегистрировано 258 случаев острого отравления вертинексом. Среди главных причин отравлений – это побочные действия препарата при применении в терапевтических дозах. При этом, до 10% - летальные отравления с суицидальной целью в дозах, превышающие терапевтические в десятки раз в зависимости от обстоятельств. Осложняют риск отравлений вертинексом такие факторы, как сочетание с алкоголем, полимедикаментозная терапия, заболевания печени, почек и др. Определены ЛС, которые применялись одновременно с вертинексом при суицидах. Показано, что при наличии в соответствующих учреждениях проведения судебно-медицинской экспертизы методов химико-токсикологического анализа на вертинекс, количество зарегистрированных случаев отравлений может быть значительно больше.

#### Литература

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2017. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001ENN.pdf>
2. Актуальные аспекты проблемы антидотной терапии в Украине / Трахтенберг И. М., Шейман Б. С., Проданчук Н. Г. // Наука і практика. – 2014. – № 1. – С. 22–37.
3. The United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) 2017. World Drug Report. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet\\_2\\_HEALTH.pdf](https://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet_2_HEALTH.pdf)
4. Симпозиум «острые отравления» / Думанский Ю. В., Кабанова Н. В., Верхулецкий И.Е. [и др.]//Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 5 (44). – С. 121–132.
5. Phenthiazine, butyrophenone, and other psychotropic medication poisonings in children and adolescents / James L. P., Abel K., Wilkinson J. [et al.] //JToxicol Clin Toxicol. – 2000. – Vol. 38(6). – P. 615–623.
6. Случай острого полимедикаментозного отравления / Васильченко С.Л., Плетень В.А., Матвийчук М.С. [и др.] // Медицина неотложных состояний – 2011. – №1–2 (32–33). – С. 152–153.
7. Olson, K.R. Poisoning & Drug Overdose / K.R. Olson. – New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004. – 718 p.
8. Barry, D. Phenthiazine poisoning a review of 48 cases / Barry D., Meyskens F.L., Becker C.E. // Calif Med. – 1973. – V. 118(1). – P. 1–5.
9. Машковский, М.Д. Лекарственные средства:Пособие для врачей/М.Д.Машковский–М.:Новая волна,2008.–1206 с.
10. Психіатрія / під ред. В. \М. Козідубової, В.М. Кузнецова, В.А. Вербенко [і др.]–Харків: Оберіг, 2013 р. – 1164 с.
11. Лужников, Е.А. Острые отравления. / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. – М.: Медицина, 2000. – 125 с.
12. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, Л.І. Казак [і др.]. – Вінниця, Нова книга, 2010. – 784 с.
13. Ohlow, M.J. Phenthiazine: the seven lives of pharmacology's first lead structure / Ohlow M.J., Moosmann B. // Drug Discov. Today. – 2011. – V. 16 (3–4). – P. 119–131.
14. Chemical structure of phenthiazines and their biological activity / Jaszczyszyn A., Gsiorowski K., Cewitek P. [et al.] // Pharmacol Rep. – 2012. –V. 64 (1). – P. 16–23.
15. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – К. : «МОПІОН», 2016. – 1952 с.
16. Coatesworth, A.P. Assessment and treatment of dizziness / Coatesworth A.P. // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 2000 – V. 69 (5). – P. 706.
17. Management of adults with acute migraine in the emergency department: the American headache society evidence assessment of parenteral pharmacotherapies / Orr S.L., Friedman B.W., Christie S. [et al.] // Headache. – 2016. – V. 56 (6). – P. 911–940.
18. Chua, A.L. Inhaled drug therapy development for the treatment of migraine / Chua A.L., Silberstein S. // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2016 – V. 17 (13). – 1733–1743.

19. Прохлорперазин. Международные наименования // <https://www.drugs.com/international/prochlorperazine.html>.
20. Лекарственные формы и дозировки вертинекса прохлорперазина <https://www.drugs.com/dosage/prochlorperazine.html>
21. Побочные эффекты прохлорперазина // <https://www.rxlist.com/compazine-drug/patient-images-side-effects.htm>
22. Побочные эффекты прохлорперазина // [http://patientsville.com/medication/prochlorperazine\\_side\\_effects.htm#.W9oSXzFwnIU](http://patientsville.com/medication/prochlorperazine_side_effects.htm#.W9oSXzFwnIU)
23. Побочные эффекты прохлорперазина // <https://www.ehealthme.com/drug/prochlorperazine/side-effects/>
24. Побочные эффекты прохлорперазина // <https://www.everydayhealth.com/drugs/prochlorperazine>
25. Побочные эффекты прохлорперазина // <http://pennstatehershey.adam.com/content.aspx?productId=117&pid=1&gid=002615>
26. Протоколи надання медичної допомоги при гострих отруєннях / Власик Л.І., Волошина Н.О., Георгіянц М.А. [и др.]. // Современные проблемы токсикологии. – 2009. – № 2. – С. 81–94.
27. The Safety of Prochlorperazine in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / Lau Moon Lin M., Robinson P.D., Flank J. [et al.] // Drug safety. – 2016. – V. 39 (6). – P. 509–516.
28. Patniyot, I.R. Acute Treatment therapies for pediatric migraine: a qualitative systematic review / Patniyot I.R., Gelfand A.A. // Headache. – 2016. – V. 56 (1). – P. 49–70.
29. Briggs, G. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk / G. Briggs, R. Freeman, S. Yaffe – Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2011. – 1728 p.

### Түйін

**С.И. Мерзликин, Е.Г. Погосян, В.И. Степаненко**  
Ұлттық фармацевтикалық университет, Харьков қ., Украина  
**ВЕРТИНЕКСТІҢ УЛАНУ ЖӘНЕ ЖАНАМА ӘСЕРЛЕРІН ТАЛДАУ**

Мақалада жанама әсерлер мен вертинекспен жедел улану туралы аналитикалық шолудың деректері келтірілген. Вертинекс - көптеген елдерде генерик ретінде шығарылатын, антипсихотикалық әсері бар жеткілікті кең таралған дәрі. Алайда, соңғы онжылдықта әлемде есірткінің жедел улануының 258 жағдайы тіркелді. Уланудың негізгі себептерінің арасында терапевтік дозаларда емдеу кезінде вертинекстин жанама әсерлері байқалады. Жедел уланудың жалпы санының 10% -ы жағдайларға байланысты терапевтік көрсеткіштерге қарағанда он есе көп мөлшерде дозаланғанда суицидті мақсатты дозаланғанда өлімге әкеледі.

**Кілт сөздер:** талдау, вертинекс, улану, жанама әсерлер

### Summary

**S.I. Merzlikin, O.H. Pogosyan, V.I. Stepanenko**  
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine  
**ANALYSIS OF SIDE EFFECTS AND VERTINEX POISONING**

The article presents data from an analytical review of side effects and acute poisoning with vertinex. Vertinex is a fairly used drug with an antipsychotic effect, produced as a generic in many countries. However, in the last decade, 258 cases of acute drug poisoning have been registered in the world. Among the main causes of poisoning, side effects of vertinex during treatment in therapeutic doses are noted. Up to 10% of the total number of acute poisoning are fatal cases from an overdose with a suicidal aim in doses exceeding the therapeutic tenfold depending on the circumstances.

**Keywords:** analysis, vertinex, poisoning, side effects

МРНТИ 76.31.29

Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова, Ф.А. Халиуллин

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

## ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ «СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ» СОЕДИНЕНИЙ В РЯДУ ТИЕТАНИЛКСАНТИНОВ

### Резюме

Впервые проведен сравнительный анализ психотропной активности новых производных тиеетанилксантина, содержащих в N<sup>1</sup> – алкильные радикалы, N<sup>7</sup> – тиеетановый цикл с различными степенями окисления серы и C<sup>8</sup> – положениях различные заместители: атом брома, остатки аминов (пиперидина, гексаметиленамин, морфолина, бензиламина, циклогексиламина), алкоксигруппы и остаток тиеоацетогидразида. При скрининге среди них обнаружены соединения, проявляющие антидепрессивную, ноотропную, анксиолитическую и седативную активность. Установлено, что наиболее активными являются соединения, содержащие тиеетановый цикл. Характер их психотропного действия определяется радикалом в C<sup>8</sup> – положении молекулы ксантина.

**Ключевые слова:** тиеетанилксантины, психотропная активность, мышцы, структура, активность.

**Актуальность:** Психические расстройства широко распространены по всему миру и ВОЗ прогнозирует их неуклонный рост [5]. Во всем мире на их долю приходится 7,4% глобального бремени болезней, где депрессия и тревожные расстройства занимают ведущие позиции (40% и 14,6% соответственно) [3]. Психотропные препараты остаются базовыми в лечении психических заболеваний. Несмотря на широкий ассортимент существующих фармакологических групп психотропных препаратов, наряду с достоинствами, они вызывают ряд серьезных нежелательных реакций [4, 11]. Кроме того, учитывая, что современные психические расстройства отличаются полиморфизмом и коморбидностью, необходима разработка препаратов, сочетающих несколько видов психотропного действия [6, 12].

В последние десятилетия внимание отечественных и зарубежных фармакологов привлекают новые производные ксантина.

Кроме психостимулирующего действия, характерного кофеину, в новых рядах ксантина, также обнаружены соединения с антидепрессивной, анксиолитической, ноотропной и антипсихотической активностью [13-17].

Производные ксантина, содержащие в 7-м положении тиеетановый цикл с неокисленной и окисленной серой (тиеетанилксантины), являются новой группой производных ксантина, которые синтезированы на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (зав.каф., д.фарм.н, проф. Халиуллин Ф.А.).

В ряде работ выявлено, что производные 8-аминозамещенных, 1,3-алкилзамещенных тиеетанилксантинов проявляют антиагрегационную активность [1,9]. Однако их психотропная активность не изучалась.

**Материалы и методы:** Объектами исследования стали 25 производных ксантина, из них 23, содержащие тиеетановый цикл с различными степенями окисления серы, с лабораторными шифрами Ф-30, Ф-33, Ф-34, Ф-45, Ф-61, Ф-63, Ф-86, Ф-101, Ф-102, Ф-106, Ф-115, Ф-143, Ф-144, Ф-147, Ф-149, Ф-159, Ф-164, Ф-183, Ф-184, Ф-185, Ф-186, Ф-187, Ф-194, М-20 и 4.112.

Изучаемый класс соединений представляет собой новый ряд производных ксантина, содержащих в N<sup>1</sup>, N<sup>7</sup> и C<sup>8</sup> – положениях различные заместители. В данном ряду 24 соединения в N<sup>1</sup> положении содержат этильный, 1 соединение – метильный радикалы. В N<sup>7</sup> – положении 23 соединения содержат тиеетановый, оксотиеетановый и диоксотиеетановый циклы. Каждая структура, содержащая тиеетановый, оксотиеетановый и диоксотиеетановый цикл, в C<sup>8</sup> – положении комбинирована с различными заместителями: атомом брома, остатками аминов (пиперидина, гексаметиленамин, морфолина, бензиламина, циклогексиламина), алкоксигруппами и остатком тиеоацетогидразида.

Исследование выполнено на 700 беспородных мышках-самцах массой 20-23 г. Животные получены из филиала ФГУП НПО "Микроген" МЗ РФ «Питомник лабораторных животных "Иммунопрепарат" (Россия, г.Уфа) и ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Россия, Ленинградская область).

Эксперименты выполнялись с соответствии с требованиями Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986 г.) (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, 1986) и приказа МЗ РФ от 01 апреля 2016 г. № 199н "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики"



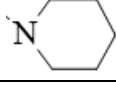

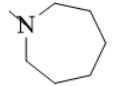



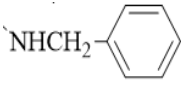

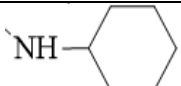




(Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01 апреля 2016 г. № 199н "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики").

Исследуемые соединения вводили однократно внутривенно в виде суспензий в дозах, равных 1/10 и 1/100 от молекулярной массы (мг/кг). Суспензии изучаемых веществ готовили ex tempore, растворяя соединения в изотоническом растворе натрия хлорида с добавлением 1-2 капель стабилизатора Твин-80. Контрольная группа получала эквивалентное количество изотонического раствора натрия хлорида с 1-2 каплями Твин-80. Все исследуемые вещества и изотонический раствор натрия хлорида вводили за 30 минут до начала эксперимента. Скрининг психотропного действия проводили с использованием стандартных психофармакологических тестов: открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, подвешивание мышей за хвост, тест принудительного плавания, условная реакция пассивного избегания, вертикальная экран-сетка, вращающийся стержень [7,8].

Статистический анализ проводили с помощью следующих пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007, (Microsoft, США) и Statistica 6.1. (StatSoft, Inc., США), используя метод однофакторного анализа Н-критерий Крускала-Уоллиса, для множественного сравнения критерий Данна. Для всех видов анализа отличия считали достоверными при  $p < 0,05$  [2,10].

**Результаты:** Проведенный скрининг среди новых производных ксантина показал, что соединения данного ряда проявляют тот или иной вид психотропной активности. Результаты скрининга в суммированном виде представлены в таблице.

Таблица – Фармакологическая активность и анализ связи «структура – активность».

№ п/п	Шифр	Радикалы			мг/кг	Фармакологический эффект
		R <sub>1</sub> (N <sup>1</sup> )	R <sub>2</sub> (N <sup>7</sup> )	R <sub>3</sub> (C <sup>8</sup> )		
1	2	4	5	6	7	8
1	Ф-30	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-Br	34,9	Противотревожный
					3,49	
2	Ф-33	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			34,9	
					3,49	
3	Ф-115	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			36,3	
					3,63	
4	Ф-34	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			35,1	Ноотропный
					3,51	Седативный
5	Ф-61	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			37,1	Ноотропный
					3,71	
6	Ф-45	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			36,3	Противотревожный
					3,63	
7	Ф-183	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-OCH <sub>3</sub>	29,6	
					2,96	
8	Ф-184	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	31,0	
					3,10	
9	Ф-186	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	32,4	Седативный
					3,24	
10	Ф-185	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-OCH(CH <sub>3</sub> ) CH <sub>3</sub>	32,4	Противотревожный
					3,24	



Так, результаты теста «открытое поле», показывали, что соединения Ф-34 (3,51 мг/кг), Ф-101 (4,0 мг/кг) и Ф-186 (32,4 мг/кг) проявляют седативное действие, слабо выраженные анксиолитические свойства выявлены у соединений Ф-30 (3,45 мг/кг), Ф-45 (3,63 мг/кг) и Ф-185 (32,4 мг/кг).

Данные теста «приподнятый крестообразный лабиринт» показали, что соединение Ф-147 (38,7 мг/кг) оказывает анксиогенный эффект.

Тест на выявление ноотропной активности («Условная реакция пассивного избегания») показал наличие ноотропной активности у соединений Ф-34 (35,1 мг/кг) и Ф-61 (37,1 мг/кг).

Соединения Ф-102 (3,95 мг/кг), М-20 (37 мг/кг и 3,7 мг/кг) и 4.112 (35,6 мг/кг и 3,6 мг/кг) проявляют антидепрессивное действие, согласно результатам тестов TST и FST.

Для выяснения влияния различных заместителей на вид фармакологической активности был проведен анализ связи «структура – активность». Проведенный анализ показал следующее. Введение в молекулу ксантина с тиетановым циклом в C<sup>8</sup> – положение атома брома (Ф-30), остатка циклогексиламина (Ф-45) или *изо*-пропокси группы (Ф-185) приводило к появлению анксиолитического эффекта. Включение в молекулу ксантина с тиетановым циклом в C<sup>8</sup> – положение морфолинового (Ф-34) или бензиламинового (Ф-61) радикала способствовало проявлению ноотропной активности, а у соединения Ф-34 в меньшей дозе – седативного действия. Седативный эффект также отмечался при включении в молекулу ксантина пропокси группы (Ф-186). Эффект данных соединений зависит от дозы. Некоторые соединения проявляли активность лишь в малой дозе (Ф-30, Ф-45) другие наоборот, только в большой дозе (Ф-61, Ф-186, Ф-185), а у соединения Ф-34 с увеличением дозы изменялся характер психотропного действия (с седативного на ноотропный).

При введении в молекулу ксантина с тиетановым циклом остатка тиоацетогидразида (М-20, 4.112), появлялся антидепрессивный эффект. Антидепрессивное действие соединений было выраженным, проявлялось во всех изученных дозах.

Замена в молекуле соединений Ф-30 и Ф-61 тиетанового цикла на атом водорода приводила к исчезновению противотревожного и ноотропного эффекта (Ф-159, Ф-164).

Замена тиетанового цикла на оксо-тиетановый в молекуле соединения Ф-34 приводила к утрате ноотропного и седативного (Ф-144), в молекуле Ф-45 – противотревожного действия (Ф-149). Аналогичная модификация молекулы соединения Ф-61 привела к исчезновению ноотропного и появлению анксиогенного эффекта (Ф-147).

Замена тиетанового цикла на диоксо-тиетановый также приводила к утрате или инверсии психотропного действия соединений. Так, введение в молекулу соединения Ф-30 вместо тиетанового диоксо-тиетанового цикла привело к исчезновению противотревожного действия, а в молекуле соединения Ф-61 – замене ноотропного на седативное действие (Ф-101), и в молекуле Ф-45 – анксиолитического на антидепрессивный эффект (Ф-102).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего углубленного изучения психотропной активности новых производных ксантина. Среди них выявлены соединения с антидепрессивной, ноотропной, анксиолитической и седативной активностью.

А наиболее активными среди них являются соединения, содержащие тиетановый цикл. Характер их психотропного действия зависит от радикала в C<sup>8</sup> – положении молекулы ксантина. Наиболее выраженной психотропной активностью обладают соединения, содержащие в C<sup>8</sup> – положении остаток тиоацетогидразида. Они вызывают антидепрессивный эффект. Замена тиетанового цикла на оксо- или диоксо-тиетановый циклы приводит к потере психотропной активности соединений или ее инверсии.

**Выводы.** Новые производные тиетанилксантина проявляют антидепрессивное, ноотропное, анксиолитическое и седативное действие.

1. Наиболее активными являются соединения, содержащие тиетановый цикл. Характер психотропного действия определяется радикалом в C<sup>8</sup> – положении молекулы ксантина.

#### Литература

1. Антиагрегационная активность новой циклогексиламмониевой соли на основе 1-этилксантина в условиях *in vitro* / Ф.Х. Камиллов, Г.А. Тимирханова, А.И. Самородова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 5. – С. 692-95.
2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Головачева, В. А. Депрессия в неврологической практике: распространенность, диагностика, стандарты лечения и новые возможности фармакотерапии / В. А. Головачева, В. А. Парфенов // Медицинский совет. – 2015. – №. 5. – С. 55-60.
4. Михайлов Б. В. Фармакодинамические механизмы терапевтического действия и побочных эффектов антидепрессантов // Український вісник психоневрології. – 2014. – №. 22, вип. 2. – С. 103-106.

5. Морев, М.В. Территориальные особенности распространенности самоубийств в Российской Федерации / М.В. Морев, Ю.Е. Шматова // Вопросы территориального развития. – 2015. – № 1 (21). – С. 1-14.
6. Психиатрия в первичном звене здравоохранения: новое решение старой проблемы / В.Н. Краснов, Т.В. Довженко, А.Е. Бобров, Е.Г. Старостина // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 4. – С. 5-13.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч.1. - 944 с.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей ред.чл.-корр. РАМН, проф. Р.У.Хабриева. – 2 изд., перер. и доп. – М.:ОАО «Издательство Медицина», 2005. – 832 с.
9. Синтез и антиагрегантная активность 8-аминозамещенных 1-алкил-3-метил-7-(тиетанил-3) ксантинов / Ю. В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин, А.А. Спасов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, №. 12. – С. 7-9.
10. Хафизьянова, Р.Х. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии / Р.Х. Хафизьянова, И.М. Бурькин, Г.Н. Галеева. – Казань: Медицина, 2006. – 374 с.
11. Шимановский, Н.Л. Молекулярная и нанофармакология / Н.Л. Шимановский, М.А. Епинетов, М.Я. Мельников. – М.: Физматлит, 2009. – 624 с.
12. Шутов, А.М. Особенности терапии тревожных расстройств у больных в условиях коморбидности / А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, А.А. Страхов // Архив внутренней медицины. – 2015. – № 1(21). – С. 70-75.
13. 7-3-chlorophenylpiperazinylalkyl derivatives of 8-alkoxy-purine-2,6-dione as a serotonin receptor ligands with potential antidepressant activity / M. Zygmunt, J. Sapa, G. Chłoń-Rzepa [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2014. – Vol. 66, № 3. – P. 505-10.
14. New 8-aminoalkyl derivatives of purine-2,6-dione with arylalkyl, allyl or propynyl substituents in position 7, their 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, and 5-HT<sub>7</sub> receptor affinity and pharmacological evaluation / G. Chłoń-Rzepa, P. Zmudzki, G. Satała [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2013. – Vol. 65, № 1. – P. 15-29.
15. New arylpiperazinylalkyl derivatives of 8-alkoxy-purine-2,6-dione and dihydro[1,3]oxazolo[2,3-f]purinedione targeting the serotonin 5-HT<sub>1A</sub> /5-HT<sub>2A</sub> /5-HT<sub>7</sub> and dopamine D<sub>2</sub> receptors / G. Chłoń-Rzepa, A. Zagórska, A. Bucki [et al.] // Arch. Pharm. (Weinheim). – 2015. – Vol. 348, № 4. – P. 242-53.
16. Selective inhibition of human acetylcholinesterase by xanthine derivatives: in vitro inhibition and molecular modeling investigations / T. Mohamed, W. Osman, G. Tin, P.P. Rao // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2013. – Vol. 23, № 15. – P. 4336-41.
17. Structure-activity relationships and molecular studies of novel arylpiperazinylalkyl purine-2,4-diones and purine-2,4,8-triones with antidepressant and anxiolytic-like activity / A. Zagórska, M. Kołaczkowski, A. Bucki [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 97. – P. 142-54.

#### Түйін

Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова, Ф.А. Халиуллин

Башқұрт мемлекеттік медицина университеті, Уфа қ., Ресей Федерациясы

#### ТИЕТАНИЛКСАНТИН ҚАТАРЫНДАҒЫ ҚОСЫЛЫСТАРДЫҢ «ҚҰРЫЛЫМ - ҚЫЗМЕТ» БАЙЛАНЫСТАРЫН ОҚЫТУ

Алғаш рет N1 -алкил радикалдары, N7 -тетан циклі әртүрлі күкірт тотығымен және әртүрлі алмастырғыштардың C8-позицияларымен: бром атомы, амин қалдықтары (пиперидин, гексаметиленамин, аминоэмино), тиетанилксантиннің жаңа туындыларының психотроптық белсенділігіне салыстырмалы талдау жасалды. алкокси топтары және тиоцетогидразидтің қалған бөлігі. Олардың арасында скрининг жүргізу кезінде антидепрессант, ноотропты, ансиолитикалық және седативті белсенділікті көрсететін қосылыстар табылды. Тиетан циклі бар қосылыстар ең белсенді екендігі анықталды. Олардың психотроптық әсерінің сипаты C8-де радикалмен, ксантин молекуласының орналасуымен анықталады.

**Кілт сөздер:** тиетансилксантиндер, психотроптық белсенділік, тышқандар, құрылым, қызмет.

#### Summary

L.A. Valeeva, G.G. Davlyatova, F.A. Khaliullin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

#### STUDY OF THE “STRUCTURE - ACTIVITY” COMMUNICATION OF COMPOUNDS IN THE TIETANILXANTINE SERIES

For the first time, a comparative analysis of the psychotropic activity of new derivatives of thietanyl xanthine containing N1 -alkyl radicals, N7 -tetra cycle with various degrees of oxidation of sulfur and C8-positions of various substituents: bromine atom, amine residues (piperidine, hexamethylenamine, morpholine, benzylamine, cyclohexylamine) was carried out. alkoxy groups and the remainder of thioacetohydrazide. When screening among them, compounds were found that showed antidepressant, nootropic, anxiolytic and sedative activity. It was found that the compounds containing the thietane cycle are the most active. The nature of their psychotropic action is determined by the radical in C8, the position of the xanthine molecule.

**Key words:** thietanyl xanthines, psychotropic activity, mice, structure, activity.

МРНТИ 76.35.43

**Л.Ю. Томаровская, С.В. Баярка, С.А. Карпушина**  
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

## ИЗУЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АТОМОКСЕТИНА В ТКАНЯХ И ОРГАНАХ КРЫС

### Резюме

Атомоксетин применяют для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Изучено распределение атомоксетина в органах и тканях крыс после внутривентрикулярного введения дозы лекарственного вещества, соответствующей LD<sub>50</sub> для исследуемых лабораторных животных. Количественное определение атомоксетина в экстрактах из биологического материала проводили УФ-спектрофотометрическим методом. Наибольшее содержание лекарственного вещества обнаружено в желудке, кишечнике, сердце и печени. Указанные выше органы могут быть рекомендованы в качестве объектов судебно-токсикологического исследования на присутствие атомоксетина.

**Ключевые слова:** атомоксетин, распределение в органах, УФ-спектрофотометрия.

Для профилактики отравлений лекарственными препаратами важное значение имеют результаты химико-токсикологического анализа, направленного на идентификацию лекарственного вещества, которое явилось причиной отравления. Согласно данным Европейского мониторингового Центра по наркотикам и наркомании (EMCDDA), из 7000 – 8000 летальных лекарственных отравлений, ежегодно регистрируемых в Европе в течение последнего десятилетия, более 85 % были диагностированы на основе результатов токсикологических исследований [1].

Атомоксетин, используемый для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, а также в комплексной фармакотерапии депрессий различной этиологии [2], неоднократно упомянут в специальной литературе в связи с острыми и летальными интоксикациями в результате приема лекарственных средств [3–4]. Разработаны биоаналитические методы определения атомоксетина в плазме крови с помощью таких методов инструментального анализа как высокоэффективная жидкостная хроматография [3] и капиллярный электрофорез [5]. Систематические исследования по разработке методов определения атомоксетина в биологическом материале, пригодных для целей судебно-токсикологических исследований, не проводились.

Целью настоящего исследования явилось изучение распределения атомоксетина в органах и тканях лабораторных крыс после внутривентрикулярного введения.

Материалы и методы. В эксперименте были использованы крысы массой 150 – 200 г, которые не получали пищу в течение суток. В желудок с помощью зонда вводили 320 мг/кг атомоксетина (в 2,5 мл дистиллированной воды), что соответствовало LD<sub>50</sub> для указанных животных [6]. Через 30 мин животные принимали боковое положение и не меняли его до конца эксперимента. Прекращение сердцебиения крыс наблюдалось через 1,5 часа после начала эксперимента.

Для исследования брали сердце, печень, почки, селезенку, мозг, кишечник с содержимым, желудок с содержимым, кровь. Ткани органов гомогенизировали и обезвоживали путем растирания с тройным количеством безводного сульфата натрия. Полученную сыпучую массу переносили в стеклянную бюретку с закрепленной сверху делительной воронкой, в которую помещали 20 мл хлороформа. Атомоксетин элюировали из гомогенизированных тканей хлороформом. Полученный элюат очищали, взбалтывая с 15 мл воды, подщелоченной 25 % раствором аммония гидроксида до pH 8, водные фазы отбрасывали, а хлороформный элюат упаривали на водяной бане при температуре не выше 40°C. Сухой остаток растворяли в 10 мл *n*-гексана, переносили в делительную воронку и проводили трехкратную экстракцию атомоксетина ацетонитрилом по 5 мл каждый раз. Ацетонитрил упаривали до удаления органического растворителя, сухой остаток растворяли в 10 мл хлороформа и проводили ТСХ-очистку полученного экстракта.

Методика изолирования атомоксетина из крови. К исследуемой крови прибавляли 5 мл 10 % раствора трихлоруксусной кислоты, перемешивали и смесь центрифугировали в течение 15 мин со скоростью 3000 об/мин. Центрифугат сливали и экстрагировали биологические примеси 10 мл диэтилового эфира (по 5 мл дважды). Фазу органического растворителя отбрасывали, водную фазу подщелачивали 20 % раствором гидроксида натрия до pH 11 – 12, насыщали ее сульфатом аммония и дважды экстрагировали атомоксетин хлороформом по 5 мл каждый раз. Полученные экстракты фильтровали через бумажный фильтр с 0,5 г безводного сульфата натрия, упаривали до минимального объема (0,05 мл) и наносили полосой на линию старта хроматографической пластины для проведения ТСХ-очистки.

Методика ТСХ-очистки. Хлороформный экстракт помещали в фарфоровую чашку, выпаривали до минимального объема (0,05 мл) и наносили полосой на линию старта хроматографической пластины Merck. На расстоянии 2 см от указанной пробы наносили 10 мкл стандартного раствора атомоксетина в метаноле с концентрацией 2 мг/мл. Хроматограмму развивали в хлороформе, а затем, после высушивания на воздухе, в подвижной фазе этилацетат – метанол – 25% раствор гидроксида аммония (85:10:5). Полосу на хроматограмме, соответствующую стандартному раствору атомоксетина, проявляли реактивом Драгендорфа в модификации по Мунье, оставляя необработанной часть хроматограммы, соответствующей экстракту из биологического материала. С непроявленной полосы хроматограммы на уровне, который соответствовал пятну атомоксетина, препарат элюировали 4 мл метанола.

Количественное определение атомоксетина в элюатах проводили УФ-спектрофотометрическим методом. Для этого метанольный элюат выпаривали, сухой остаток растворяли в 5 мл 0,1 М раствора соляной кислоты и исследовали УФ-спектр полученного раствора на спектрофотометре СФ-46 (ЛОМО) в диапазоне длин волн 225 – 320 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали растворы, полученные в холостых опытах с соответствующими органами животных. Концентрацию препарата в элюате (х, мкг/мл) рассчитывали по уравнению калибровочного графика:  $y = (0,00455 \pm 4 \cdot 10^{-5})x + (0,016 \pm 0,005)$  (при  $\lambda_{\max}$  270 нм) [7].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования на животных проводились в соответствии с требованиями, которые регламентируются нормативными документами, и входят в комплекс доклинических исследований, необходимых для изучения безопасности лекарственных средств: приказы МЗ Украины № 944 от 14.12.2009 г., № 95 от 16.02.2009 г., № 460 от 23.07.2015 г., требования GLP, правила «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986 г.) [8].

Выделение атомоксетина из органов отравленных животных проводили элюированием препарата липофильным растворителем хлороформом из биологического материала, гомогенизированного и обезвоженного растиранием с безводным сульфатом натрия, с последующей экстракционной очисткой в системе неводных растворителей *n*-гексан – ацетонитрил. Данная методика разработана нами для изолирования липофильных лекарственных веществ [9]. Атомоксетин является липофильным соединением, о чем свидетельствуют высокие значения коэффициента липофильности  $\log P(\text{octanol/water}) = 4,23$  и объема распределения  $Vd = 8,5$  л/кг [3].

Методика изолирования атомоксетина из крови была оптимизирована на основании полученных нами экспериментальных данных о степени экстракции препарата из водных растворов в зависимости от природы органического растворителя, pH водной фазы и присутствия высаливателей [10].

Условия ТСХ-очистки были выбраны на основании ранее проведенных исследований по визуализации и установлению хроматографической подвижности атомоксетина в подвижных фазах, рекомендованных Международной ассоциацией судебных токсикологов (ТИАФТ) для общего ТСХ-скрининга [11]. Степень элюирования атомоксетина с хроматограмм метанолом составляла 99,4 %.

УФ-спектры исследуемых элюатов были аналогичными спектру стандартного раствора атомоксетина в 0,1 М соляной кислоте [10] и имели максимумы поглощения при длинах волн  $270 \pm 2$  и  $277 \pm 2$  нм. В УФ-спектрах холостых элюатов максимумов светопоглощения при указанных длинах волн не наблюдали. Уравнение калибровочного графика для количественного определения атомоксетина методом УФ-спектрофотометрии было получено с использованием серии стандартных растворов препарата в 0,1 М растворе соляной кислоты. Методика линейна в пределах концентраций атомоксетина 15,0 – 210 мкг/мл, значения LOD и LOQ составили соответственно 1,8 мкг/мл и 5,6 мкг/мл [7].

Результаты по определению содержания атомоксетина в органах и тканях, полученные УФ-спектрофотометрическим методом, с учетом эффективности использованных методик пробоподготовки, представлены в табл.

Таблица - Распределение атомоксетина в тканях и органах крыс

Масса крысы, г	Введено атомоксетина, мг	Объект исследования	Масса объекта, г	Найдено атомоксетина, мг	
				во взятом объекте	в пересчете на 100 г объекта
1	2	3	4	5	6
193 г	61,8	сердце	0,535	0,048	9,065
		печень	5,811	0,507	8,717
		почки	1,333	0,032	2,401
		легкие	1,306	0,061	4,634
		селезенка	0,911	0,028	3,073
		мозг	3,166	0,127	4,011
		кишечник с содержимым	12,676	4,772	37,646
		желудок с содержимым	2,779	9,124	328,320
		кровь	5,822	0,131	2,250
207 г	66,3	сердце	0,621	0,071	11,433
		печень	6,033	0,488	8,089
		почки	1,414	0,046	3,253
		легкие	1,368	0,077	5,629
		селезенка	0,962	0,035	3,638
		мозг	3,188	0,143	4,486
		кишечник с содержимым	14,263	5,618	39,389
		желудок с содержимым	2,915	8,676	297,633
		кровь	6,416	0,153	2,385
187	59,9	сердце	0,511	0,080	15,656
		печень	5,436	0,412	7,579
		почки	1,273	0,030	2,357
		легкие	1,204	0,086	7,143
		селезенка	0,861	0,029	3,368
		мозг	2,952	0,161	5,454
		кишечник с содержимым	13,127	4,084	31,111
		желудок с содержимым	2,813	8,336	296,338
		кровь	5,537	0,124	2,239

**Выводы.** В результате проведенных исследований установлено, что после внутрижелудочного введения среднелетальной дозы атомоксетина в организм крысы наибольшее содержание лекарственного вещества обнаружено в желудке, кишечнике, сердце и печени. Указанные выше органы могут быть рекомендованы в качестве объектов судебно-токсикологического исследования на присутствие атомоксетина.

#### Литература

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Technical report: An analysis of post-mortem toxicology practices in drug-related death cases in Europe. – Luxembourg : Publications Office of the European Union, 2019. – 52 p.
2. Treuer, T. A systematic review of combination therapy with stimulants and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder, including patient characteristics, treatment strategies, effectiveness, and tolerability / T. Treuer, S. S. Gau, L. Méndez, W. Montgomery, J. A. Monk, M. Altin, H. J. Dueñas // J. Child Adolesc. Psychopharmacol. – 2013. – Vol. 23, Issue 3. – P. 179–193.

3. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material: 4-th edition / Ed. by A. C. Moffat, M. D. Osselton, B. Widdop. – London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2011. – 2736 p.
4. Garside, D. Postmortem tissue distribution of atomoxetine following fatal and nonfatal doses – three case reports / D. Garside, J. D. Ropero-Miller, E. C. Riemer // J. Forensic Sci. – 2006. – Vol. 51 (1). – P. 179–182.
5. Capillary electrophoresis coupled with electrochemiluminescence for determination of atomoxetine hydrochloride and the study on its interactions with three proteins / H. J. Zeng, R. Yang, Y. Zhang et al. // Luminescence. - 2015.- Vol. 30, Issue 2.- P. 124-130.
6. Strattera capsule: material safety data sheet : Version 1.5 : [Electronic resource] – Lilly, 2010. – 8 p. – Available at : [Shttps://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/msds/DB00289.pdf?1552515589](https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/msds/DB00289.pdf?1552515589) (date of the application : (04.09.2019).
7. Томаровська, Л. Ю. Розробка УФ-спектрофотометричного та екстракційно-спектрофотометричного методів кількісного визначення атомоксетину, придатних для хіміко-токсикологічного аналізу / Л. Ю. Томаровська, С. В. Баюрка, С. А. Карпушина // Вісник фармації. – 2017. – № 4 (92). – С. 15 – 19.
8. Директива Совета ЕС о сближении законов, постановлений и администрирование положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (86/609/ЕЕС) // В кн.: Надлежащая производственная практика лекарственных средств // Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – Киев:"Морион", 1999. – С. 508-545.
9. Пат. на корисну модель 95171 Україна, мпк<sup>7</sup> G01N 33/15 (2006.01). Спосіб виділення амітриптиліну та інших ліпофільних речовин з біологічного матеріалу / Баюрка С. В., Петюнін Г. П., Карпушина С. А. ; власник Національний фармацевтичний університет. – № u 2014 07572 ; заявл. 07.07.2014 ; опубл. 10.12.2014, Бюл. №23. – 3 с.
10. Томаровская, Л. Ю., Разработка биоаналитической методики определения атомоксетина методом ВЭЖХ / Л.Ю. Томаровська, С.В. Баюрка, С.А. Карпушина // Фармація Казахстана.–2019. –Т. 211, № 2.- С.17-20.
11. Томаровська, Л.Ю. Розробка методів ідентифікації атомоксетину, придатних для хіміко-токсикологічного аналізу // Л. Ю. Томаровська, С. В. Баюрка, С. А. Карпушина // Вісник фармації. – 2017. – № 2 (90). – С. 13 – 20.

Түйін

Л.Ю. Томаровская, С.В. Баюрка, С.А. Карпушина

Ұлттық фармацевтикалық университет, Харьков қ., Украина

#### АТОМОКСЕТИННИҢ ЕГЕУҚҰЙРЫҚТЫҢ ТІНДЕРІ МЕН АҒЗАСЫНДА ТАРАЛУЫН ОҚЫТУ

Атомоксетин назар жеткіліксіздігінің гиперактивтілігінің бұзылуын емдеу үшін қолданылады. Атомоксетиннің егеуқұйрықтардың мүшелері мен тіндеріне таралуы зертханалық жануарларға LD50 сәйкес келетін дәрілік заттың дозасын интрагастралық енгізгеннен кейін зерттелді. Биологиялық материалдың сығындыларындағы атомоксетинді сандық анықтау ультрафиолетті спектрофотометриялық әдіспен жүргізілді. Есірткінің ең жоғары мөлшері асқазан, ішек, жүрек және бауырда анықталды. Атомоксетиннің болуын сот-токсикологиялық зерттеу объектісі ретінде жоғарыда аталған органдарға ұсынуға болады.

**Кілт сөздер:** атомоксетин, мүшелердегі таралу, ультрақұлгін спектрофотометрия.

Summary

L.Yu. Tomarovskaya, S.V. Baiurka, S.A. Karpushyna

National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

#### STUDY OF ATOMOXETINE DISTRIBUTION IN TISSUES AND ORGANS OF RATS

Atomoxetine is used for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. The distribution of atomoxetine in the organs and tissues of rats upon intragastric drug administration of a dose corresponding to LD50 in tested laboratory animals has been studied. The quantitative determination of atomoxetine in the extracts from biological material was carried out by UV spectrophotometric method. The highest concentrations of atomoxetine were found in the stomach, intestine, heart and liver. These organs can be recommended as samples for forensic toxicological studies for the presence of atomoxetine.

**Key words:** atomoxetine, distribution, rats, UV spectrophotometry.

МРНТИ 76.35.43

**М.Ж. Аллаева, М.С. Юнусова, Х.М. Юнусова, М.Ш. Жалолиддинова**  
Ташкентская медицинская академия, г.Ташкент, Республика Узбекистан

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ТАБЛЕТОК «ОРТОФ-S»

### Резюме

В данном сообщении приводятся результаты исследования острой токсичности таблеток «Ортоф-S» комбинированного препарата, включающий в свой состав два активных веществ: противовоспалительный нестероидный препарат (НПВП) - Диклофенак натрия и противоязвенное средство Омепразол.

**Ключевые слова:** комбинированный, ulcerогенный, токсичность, НПВС .

**Актуальность.** Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одной из наиболее широко используемых групп лекарственных средств в клинической практике, которые применяют для симптоматического лечения воспалительных процессов, сопровождающих многие заболевания. Однако НПВП имеют побочные эффекты особенно при длительном приеме, которые заключаются в поражении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с образованием язв и кровотечений. В связи с этим вместе с НПВП назначают средство для защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [5].

Диклофенак натрия - группа лекарственных средств, обладающих обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами, уменьшают боль, лихорадку и воспаление. Использование в названии термина «нестероидные» подчеркивает их отличие от глюкокортикоидов, которые обладают не только противовоспалительным эффектом, но и другими, иногда нежелательными, свойствами стероидов. Препараты данной группы обычно используются при острых и хронических заболеваниях, сопровождающихся болью и воспалением [1].

Омепразол - это средство, которое относится к ингибиторам протонного насоса, или помпы (ИПП). Действие основано на блокаде энзима Н/К-АТФ-азы. Он нужен для завершения во время последней фазы образования соляной кислоты обкладочными клетками желудка. Назначается при повреждении слизистой оболочки органа при гастрите, язвенной болезни, приеме лекарств (антибиотиков, нестероидных противовоспалительных средств) [1].

Исходя из этого, прием Диклофенака с Омепразолом назначают с целью предотвращения образования дефектов раздражения слизистой желудка. Одним из таких соединений является комбинированный препарат «Ортоф-S», разработанный профессором Юнусовой Х.М. с соавторами в Ташкентском фармацевтическом институте, который производится ООО «SAMO» .

**Цель исследования:** исследования острой токсичности таблеток «Ортоф-S» комбинированного препарата на основе НПВС.

**Материал и методы:** объектом исследования явился таблетки «Ортоф-S». Лекарственное средство является комбинированным, включающим два активных вещества: противовоспалительный нестероидный препарат (НПВП) - Диклофенак натрия и противоязвенное средство Омепразол.

Острую токсичность препаратов изучали на 60 белых мышах, массой тела 19-21г, смешанного пола. Препарат «Ортоф-S» производства ООО «SAMO» вводили мышам однократно внутривентрикулярно в дозах 200 мг/кг (0,1 мл), 400 мг/кг (0,2 мл), 600 мг/кг (0,3 мл), 800 мг/мл (0,4 мл) и 1000 мг/кг (0,5 мл) [3].

Животные находились под непрерывным наблюдением в течение первого часа, далее под ежечасным наблюдением в течение первого дня эксперимента и один раз в сутки в последующие 13 дней эксперимента. В качестве показателей функционального состояния животных учитывалось общее состояние мышей и их поведение, интенсивность и характер двигательной активности, наличие судорог, координация движений, реакция на внешние раздражители и тонус скелетных мышц, аппетит, масса тела, количество и консистенция фекальных масс. В ходе эксперимента осуществляли контроль за клиническим состоянием животных: наличие/отсутствие признаков отравления, время их появления, гибель мышей. Все подопытные животные находились в стандартных условиях содержания, на общем рационе питания со свободным доступом к воде и пище [3]. После завершения эксперимента определяли средне-смертельные дозы ( $LD_{50}$ ) [2] .

**Результаты и обсуждение:** опыты показали, что после однократного внутривентрикулярного введения препарат дозе 200 мг/кг - в поведении и функциональном состоянии животных видимых изменений не наблюдалось. Все мыши активные, реагируют на внешние раздражители, потребление корма и воды было в норме. Шерстный и кожный покров без патологических изменений, диурез, консистенция и количество каловых



масс без изменений. Признаков интоксикации не наблюдалось. В данной группе до конца эксперимента гибели среди животных не отмечалось.

При введении препарата в дозе 400 мг/кг у мышей появилась вялость, малоподвижность. В данной группе погибли 3 мыши. При введении препарата в дозе 600 мг/кг у подопытных животных наблюдалось снижение двигательной активности, учащенное дыхание, нарушение координации движений, ослабление реакции на внешние раздражители, уменьшение потребления корма и воды. В данной группе погибли 4 особи. При введении дозы 800 мг/кг животные не реагировали на внешние раздражители, потребление корма и воды отсутствовало. В течении эксперимента в данной группе погибли 5 особей. Введение дозы 1000 мг/кг вызвало тотальную гибель животных сразу после введения препарата.

Состояние, выживших животных к концу эксперимента, по мере уменьшения признаков интоксикации нормализовалось. LD<sub>50</sub> препарата «Ортоф-S» производства ООО «SAMO», Узбекистан составила 406,8 (184,8÷801,9) мг/кг. Результаты исследования острой токсичности сравниваемых препаратов приведены в Таблице 1.

Таблица 1 - **Определение острой токсичности (LD<sub>50</sub>) препарата «Ортоф-S» производства ООО «SAMO», Узбекистан**

№ жив-ных	«Ортоф-S» производства ООО «SAMO», Узбекистан				
	вес, г	Доза		Путь Введения	Летальный исход
		мг/кг	мл		
1	20	200	0,10	в/ж	Нет
2	21		0,11		Нет
3	20		0,10		Нет
4	21		0,11		Нет
5	21		0,11		Нет
6	20		0,10		Нет
1	19	400	0,19	в/ж	Нет
2	21		0,21		Гибель
3	19		0,19		Гибель
4	21		0,21		Гибель
5	20		0,20		Нет
6	20		0,20		Нет
1	20	600	0,30	в/ж	Гибель
2	20		0,30		Гибель
3	19		0,29		Гибель
4	19		0,29		Гибель
5	21		0,31		Нет
6	19		0,29		Нет
1	20	800	0,40	в/ж	Гибель
2	19		0,38		Гибель
3	20		0,40		Гибель
4	21		0,42		Нет
5	19		0,38		Гибель
6	20		0,40		Гибель
1	19	1000	0,48	в/ж	Гибель
2	19		0,48		Гибель
3	19		0,48		Гибель
4	20		0,50		Гибель
5	20		0,50		Гибель
6	20		0,48		Гибель
LD <sub>50</sub>		406,8 (184,8÷801,9) мг/кг			

**Выводы:** Таким образом, полученные данные показывают, что препарат «Ортоф-S»-0,3 г таблетки (с. Образец 1, с.г. 3 года), производства ООО «САМО» по показателю острая токсичность относится к малотоксичным лекарственным препаратам.

#### Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства-16-е издание, перераб., испр.и дополн.-М.: «Новая волна».-2012.
2. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л Медгиз 1963,-152 с.
3. Методические указания в Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. Хабриева. Издание второе, переработанное и дополненное/М.: - 2005. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.- 830с.
4. Залыгина Е. В., Подплетняя Е. А. Исследование противовоспалительной активности густого экстракта незрелых плодов грецкого ореха на модели диклофенак-индуцированной язвы желудка крыс// Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, №3(25).-с.324-328.
5. Е.Д. Гармаева, Т.А. Ажунова, П.Б. Лубсандоржиева, Ж.Б. Дашинамжилов Противоязвенное действие комплексного растительного средства «эритрофит» при экспериментальном повреждении желудка крыс индометацином//Бюллетень ВСЦН РАМН.- 2010, №3 (73).-с.212-214.

#### Түйін

**М.Ж. Аллаева, М.С. Юнусова, Х.М. Юнусова, М.Ш. Жалолиддинова**

Ташкент медициналық академиясы, Ташкент, Өзбекстан Республикасы

#### **ORTOF-S ТАБЛЕТТЕРІНІҢ АКУТТЫҚТЫҚТЫҚТЫҚ ЗЕРТТЕУІ**

Бұл есепте екі белсенді зат: қабынуға қарсы стероидты емес дәрілік зат (НПВС) - диклофенак натрийі және жарасына қарсы омепразол дәрісі кіретін біріктірілген препараттың Ortof-S таблеткаларының жедел уыттылығын зерттеу нәтижелері келтірілген.

**Кілт сөздер:** аралас, ультрагендік, уыттылық, НПВС.

#### Summary

**M.Zh. Allaeva, M.S. Yunusova, H.M. Yunusova, M.Sh. Zhaloliddinova**

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

#### **RESEARCH OF ACUTE TOXICITY OF ORTOF-S TABLETS**

This report presents the results of a study of the acute toxicity of Ortof-S tablets of a combined preparation, which includes two active substances: an anti-inflammatory non-steroid drug (NPVS) - Diclofenac sodium and an anti-ulcer drug Omeprazole.

**Keywords:** combined, ulcerogenic, toxicity, NPVS.

МРНТИ 76.75.75

**Орынбасар А.А., Шертаева К.Д., Умурзахова Г.Ж.**

Южно-Казахстанская медицинская академия, г.Шымкент, Республика Казахстан

**РАЗРАБОТКА НАУЧНО-ОБОСНОВАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ  
ЧИСЛЕННОСТИ ФАРМПЕРСОНАЛА И МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ  
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕЗОННОЙ ПОТРЕБНОСТИ В КАДРАХ**

**Аннотация**

Каждая аптечная организация имеет свои особенности функционирования, которые необходимо учитывать при расчете численности персонала. Авторами составлена модифицированная схема кадрового планирования с учетом видов планирования потребности в персонале.

На основе штатного расписания фармацевтической организации приведена схема составных частей планирования персонала, разработана формула расчета общего и дополнительного штата фармпersonала.

**Ключевые слова:** фармацевтическая организация, численность фармпersonала, кадровое планирование, потребность в персонале

**Актуальность.** На основе проведенных исследований, имея в своем распоряжении все сведения о структуре затрат рабочего времени – длительности основных операционных процессов и факторов, влияющих на них, об условиях труда – интенсивности, темпе, тяжести, мнении работников о степени утомляемости, о возможностях имеющегося персонала – обученности, мотивированности, потенциале, готовности к напряженной работе, а также о показателях финансово-хозяйственной деятельности предприятия нами разработаны концептуальные подходы к расчету численности фармпersonала.

Так, основными элементами концепции являются показатели внешней и внутренней среды.

К внешним показателям относятся: законодательство и государственное регулирование; высокие технологии, рынок труда, конкуренция.

К внутренним показателям относятся: эффективность использования трудовых ресурсов – это подбор, расстановка, развитие персонала, должностные обязанности, организация труда, мотивация, структура затрат рабочего времени.

К элементам внутренней среды также относятся условия труда – график работы специалистов, интенсивность покупательской активности, организация рабочего места, санитарно-гигиенические условия, социально-психологический климат в коллективе.

Каждая аптечная организация имеет свои особенности функционирования, которые необходимо учитывать при расчете численности персонала – это формат обслуживания, ассортимент и его структура, расширенный сервис (рис1).



Рисунок 1 - Показатели, влияющие на численность персонала аптеки.

Таким образом, учитывая все показатели, руководитель аптеки может рассчитать необходимое количество фармацевтического персонала, не принося убыток аптеке, а не наоборот, прибыль за счет улучшения качества обслуживания и результативного консультирования, особенно при позиционировании парафармацевтических товаров[1,2,3].

Однако, нами отмечено, что исследуемые нами аптеки – частные и нуждаются в дополнительной потребности в персонале, которые мы предлагали решить путем применения предложенной нами модели прогнозирования.

В целом, планирование потребности в фармацевтическом персонале является частью работы по общему планированию фармацевтической организации[4,5].

**Цель:** Разработка научно-обоснованных рекомендаций по определению численности фармперсонала и математической модели прогнозирования сезонной потребности в кадрах.

**Материалы и методы:** контент-анализ, социологический метод анализа(анкетирование), метод наблюдения хронометраж рабочих операций

**Результаты и обсуждение**

На основе анализа специальной литературы и проведенных исследований, нами модифицирована схема кадрового планирования с учетом видов планирования потребности в персонале (рис.2).

Существует множество видов планирования. Среди них чаще всего используются:

- стратегическое планирование, позволяющее путем использования кадрового потенциала организации, сводит минимуму слабые места в организации;
- тактическое планирование – планирование текущих мероприятий.

Основой определения потребности в персонале является штатное расписание.

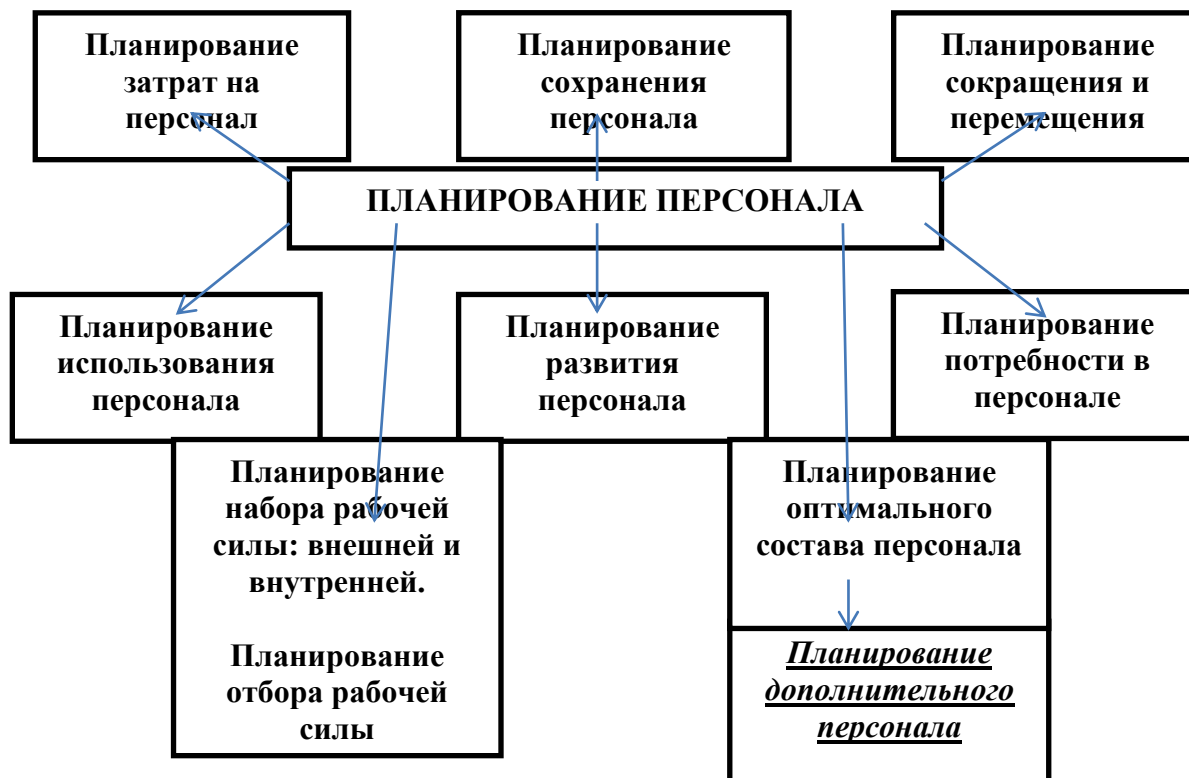
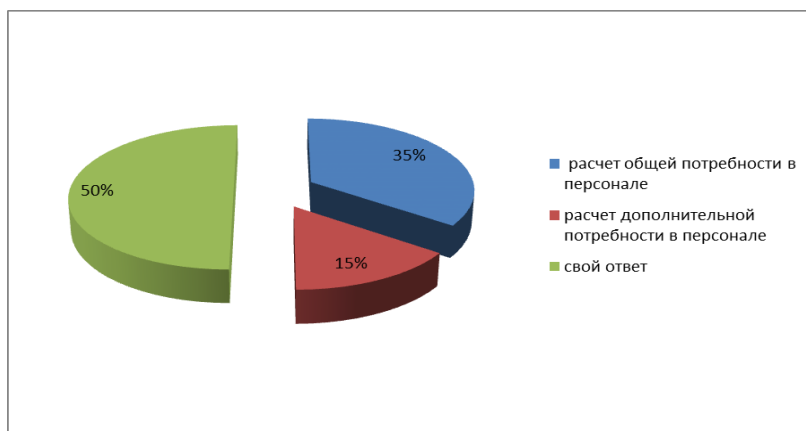


Рисунок 2 - Схема составных частей планирования персонала.

Как видно из схемы нами в предыдущих разделах данной работы изложены методические подходы к определению численности «первостольников» розничной аптеки. В схеме, разработанной Умурзаховой Г.Ж. под руководством Шертаевой К.Д. имеется подраздел «Планирование дополнительного персонала».

Наши исследования доказали, что в период «пика» покупательской активности и вспышки сезонных заболеваний, фармацевты очень перегружены, в связи с чем снижается качество обслуживания. Например, при анкетировании нами выявлена озабоченность о том, что вспышки тех или иных заболеваний в определенный период года, так называемые сезонные заболевания, ведут к увеличению объема продаж и к дополнительной нагрузке на фармацевта, а значит, появляется потребность в фармацевтах-«первостольниках». Респондентов интересовало, как можно вычислить эту сезонную потребность, чтобы знать какую дополнительную нагрузку несет фармацевт или на какое количество сотрудников надо увеличивать в период сезонных заболеваний штат фармацевтов, обслуживающих население. Исходя из вышеперечисленного, нами был поставлен вопрос: «Расчет какой потребности в фармацевтическом персонале необходим вашей организации?» Около 50% респондентов проявили интерес к расчету дополнительной сезонной потребности в персонале (свой ответ) (рис.3).



**Рисунок 3 - «Расчет какой потребности в фармацевтическом персонале необходим вашей организации?»**

В связи с тем, что в аптечных организациях наблюдается сезонная загруженность, связанная со вспышками эпидемических заболеваний (например, грипп зимой, желудочно-кишечные заболевания летом, особенно характерных для изучаемого региона) нами рассчитана дополнительная сезонная потребность в специалистах. Так, определение общей и дополнительной потребности в специальностях рассчитывается следующим образом. Общая потребность в специальностях – это вся численность персонала, необходимая организации для выполнения запланированного объема работ. Дополнительная потребность – это количество персонала, необходимое в планируемом периоде, дополнительно к имеющейся численности базового года, обусловленное текущими нуждами организации. Дополнительная потребность в персонале характеризуется двумя показателями: количественными и качественными [6].

Количественный показатель – это величина дополнительной потребности в персонале. Качественный показатель – характеризует ее профессиональную структуру, т.е. структуру по образованию и специальностям.

Общая потребность в специалистах на конец планового года определяется по формуле:

$$П_{пл} = Ч_{пл} \times K \quad (1)$$

где:  $П_{пл}$  – общая потребность в специалистах на конец планового года;

$Ч_{пл}$  – общая численность на конец планового года;

$K$  – коэффициент насыщенности специалистов.

Коэффициент насыщенности специалистами определяется отношением величины общей потребности в специалистах (кол-во должностей, подлежащих замещению специалистами) на конец базового года – ( $Пб$ ) к общей численности работающих в базовом году ( $Чб$ ) в процентах:

$$K = (Пб / Чб) \times 100\% \quad (2)$$

Дополнительная потребность ( $X$ ) в специалистах определяется как сумма следующих слагаемых:

$$X = X_{пр} + X_{у} \quad (3)$$

где:  $X_{пр}$  – дополнительная потребность на прирост должностей, подлежащих замещению специалистами в связи с расширением производства;

$X_{у}$  – дополнительная потребность на возмещение естественной убыли специалистов;

$X_{пр}$  – дополнительная потребность в специалистах на прирост их должностей. Этот показатель рассчитывается как разность между их общей потребностью на конец планового периода ( $П_{пл}$ ) и их общей потребности на конец базового года ( $Пб$ ):

$$X_{пр} = П_{пл} - Пб \quad (4)$$

### Выводы

Таким образом, считаем, что планирование дополнительной сезонной потребности в фармацевтических кадрах, повышает качество и уровень обслуживания пациентов фармацевтической организации, тем самым увеличивая конкурентоспособность фармацевтической организации и качество жизни фармацевтов.

### Список литературы

1. Самоукина Н. Эффективная мотивация персонала при минимальных финансовых затратах//Издательство: Вершина – 2006 г. – с.220-224
2. Умурзахова Г.Ж., Шертаева К.Д. и др. Роль фармацевта в современном фармацевтическом обществе // Ежемесячный научный журнал. – Екатеринбург, 2015 - № 2(7) – ч.2 – с.167-171.
3. Умурзахова Г.Ж. и др. Фармацевтическое консультирование или культура самостоятельного лечения // В сб. материалов IVВсероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы науки XXI века». – М., 2015 г. – ч.1 – с.53-58.
4. Воренов А.В. Современные методы совершенствования планирования деятельности фармацевтического предприятия. – М.: Книжный мир, - 2007 – с.156-157.
5. Антонов Л.И. Менеджмент аптечного учреждения и его основные задачи// Экономический вестник фармации – 2001 г. - № 1 – с.55-59.
6. Ежова Т.В. Управление кадрами: прием на работу в фармацевтические организации // Экономический вестник фармации – 2002 г. - №8 – с.46-49

### ТҮЙІН

А. А. Орынбасар, К. Д. Шертаева, Г. Ж. Өмірзахова  
Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкентқаласы, Қазақстан Республикасы

ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚЫЗМЕТКЕРЛЕР МЕН МАТЕМАТИКАЛЫҚ МОДЕЛЬДІҢ САНЫН АНЫҚТАУ БОЙЫНША ҒЫЛЫМИ НЕГІЗДЕЛГЕН ҰСЫНЫСТАР ӨЗІРЛЕУ ЖӘНЕ КАДРЛАРҒА МАУСЫМДЫҚ ҚАЖЕТТІЛІКТІ БОЛЖАУ.

Әрбір дәріхана ұйымының персонал санын есептеу кезінде ескерілуі қажет жұмыс істеу ерекшеліктері бар. Авторлар персоналға қажеттілікті жоспарлау түрлерін ескере отырып, кадрлық жоспарлаудың модификацияланған схемасын жасады. Фармацевтикалық ұйымның штаттық кестесі негізінде персоналды жоспарлаудың құрамдас бөліктерінің схемасы келтірілген, фармперсоналдың жалпы және қосымша штатының есептеу формуласы әзірленді.

*Кілт сөздер: фармацевтикалық ұйым, фармацевтикалық қызметкерлер саны, кадрлық жоспарлау, қызметкерлер қажеттілігі*

### Annotation

Orynbasar A. A., Shertayeva K. D., Umurzakhova G. Zh.  
South Kazakhstan medical Academy, Shymkent

DEVELOPMENT OF SCIENCE-BASED RECOMMENDATIONS FOR DETERMINING THE NUMBER OF FARM STAFF AND MATHEMATICAL MODEL FORECASTING SEASONAL DEMAND FOR PERSONNEL.

Each pharmacy organization has its own characteristics of operation, which must be taken into account when calculating the number of staff. The authors have compiled a modified scheme of personnel planning taking into account the types of planning needs for staff. Based on staffing in the pharmaceutical organization shows a diagram of the component parts of personnel planning, the formula of the General and additional state farmpersonal.

*Keywords: pharmaceutical organization, number of farm staff, personnel planning, need for staff*

МРНТИ: 76.75.75.

**Орынбасар А.А., Шертаева К.Д., Утегенова Г.И.**

Южно-Казахстанская медицинская академия, г.Шымкент, Республика Казахстан

## **О РЕЗУЛЬТАТАХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТРУДОВОГО ПРОЦЕССА «ПЕРВОСТОЛЬНИКОВ» И ЗАВЕДУЮЩИХ РОЗНИЧНЫХ АПТЕК**

### **Аннотация**

В современных условиях профессиональная деятельность фармацевтических работников качественно изменилась. Сегодня потребитель становится критичнее, более чувствительнее, чем прежде, к преувеличениям, взаимозаменяемости лекарственных средств, к ценам и др.

Для определения численности персонала розничной аптеки проведено анкетирование по специально разработанным анкетам: отдельно для работников I стола и для руководителей аптек. С помощью метода наблюдений и хронометража работы специалистов в аптеках проведен анализ организаций рабочих мест. Выявлено, что интенсивность труда, связанная с недостаточным количеством специалистов ведет к росту производственной нагрузки, появлению ошибок в работе, переутомлению, снижению темпа труда, качества обслуживания, что в свою очередь негативно сказывается на результатах финансово-хозяйственной деятельности аптеки.

**Ключевые слова:** *первостольники, фармацевты, профессиональное выгорание, производственная нагрузка, хронометраж,*

### **Введение**

В Республике Казахстан государство оказывает существенное влияние на формирование отечественного фармацевтического рынка через обеспечение гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП). Проводится поддержка отечественных производителей в рамках действующих программ по развитию обрабатывающей промышленности. Упорядочена деятельность по регистрации, сертификации, обеспечению контроля качества лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, а также их рекламы. Создан Национальный информационный лекарственный центр. Введено государственное регулирование цен на медикаменты, закупаемые за счет бюджета 2015 года, остро стал вопрос касательно изменения цен на лекарственные средства и их доступности населению. Вследствие этого, во всех регионах республики заключаются меморандумы [1] по сдерживанию цен на лекарственные средства и изделия медицинского назначения. Основной целью данного шага является поддержка социально уязвимых слоев населения.

Сфера обращения лекарственных средств включает многочисленные этапы их продвижения – от разработчиков до потребителей через функциональные возможности фармацевтического рынка и движущей силой рынка является персонал [2,3,4].

Фармацевты, контактирующие с покупателями, сталкиваются со многими сложными проблемами, в т.ч. психологического свойства. Ведь посетители аптеки – это на 80 % люди, имеющие проблемы со здоровьем или покупающие лекарства для больных родственников или друзей. Чаще всего это раздраженные, нетерпеливые, нервные, нередко ожесточенные и агрессивные покупатели, находящиеся в стрессовой ситуации, по сути своей – несчастные люди, требующие к себе особого отношения, внимания и заботы.

Профессиональный подход и умение общаться с клиентами, грамотное и своевременное разрешение конфликта или умелое погашение его является одной из профессиональных черт работника аптеки. К сожалению, на возможность показать владение искусством общения с трудными клиентами и разрешения конфликтных ситуаций у фармацевта очень мало времени [5,6,7].

Изучение производственных условий и специфики труда фармацевтического персонала показало, что в процессе труда они постоянно подвергаются воздействию различных неблагоприятных факторов: длительный контакт с многокомпонентной медикаментозной пылью; возможность инфицирования, нервно-эмоциональная и интеллектуальная нагрузка. Вследствие чего, при выполнении своих профессиональных обязанностей работники аптеки испытывают большую нервно-эмоциональную и интеллектуальную нагрузку [8,9].

Исследования показывают, что около 80 % работников аптек ощущали на себе проявления профессионального выгорания.

Синдром профессионального выгорания чаще всего встречается у людей, чья деятельность связана с непрерывным общением, с оказанием помощи другим людям, с осознанием важности и ответственности своей



миссии. Синдром профессионального выгорания проявляется в физическом и эмоциональном истощении, в негативном отношении к работе и к своим клиентам, и связан с формированием низкой самооценки и редуkcией профессиональных достижений.

Основными причинами, которые способствуют выгоранию работников фармацевтической отрасли, являются:

- непрерывное общение с большим количеством посетителей аптек;
- незащищенность от некорректного поведения посетителей;
- продолжительная рабочая смена;
- необходимость сдерживания собственных эмоций во взаимодействии;
- однообразии деятельности;
- большое количество информации и многое другое.

Признаки профессионального выгорания фармацевтов проявляются на всех уровнях жизни человека: поведенческом, психологическом, социальном и физиологическом. Среди симптомов могут быть: циничное, негативное отношение к посетителям: нарушение сна, трудовой дисциплины; головные боли: сильная усталость. утомление: повышенная раздражительность, частая смена настроения: снижение интереса к работе и как следствие производительности труда; пренебрежение профессиональными и семейными обязанностями и др.

Необходимо отметить, что распределение нагрузки и является основой расчета штатной численности фармацевтического персонала.

**Цель:** Исследование трудового процесса «первостольников» и заведующих розничных аптек

#### **Материалы и методы**

Предметом исследования являются факторы, формирующие условия труда фармацевтов и влияющие на расчет численности персонала функционирующей аптеки, материалы наблюдений и хронометража работы специалистов.

*Методы исследования:* маркетинговый, социологический, логический.

#### **Результаты и обсуждение**

Нами для определения численности персонала розничной аптеки проведено анкетирование по специально разработанным анкетам: отдельно для работников I стола (№1). Вопросы в анкете касались эффективности использования трудовых ресурсов, определению структуры затрат рабочего времени, графика работы. Отдельно ставился вопрос о плотности покупательского потока (определение пика активности по времени суток) и о переработке нормы рабочего времени.

Анкета № 2 предназначена для руководителей аптек. Здесь вопросы касались о возможных решениях по изменению численности персонала действующей аптеки при условии:

- а) стабильно устойчивого товарооборота,
- б) снижения показателей.

В анкетировании приняли участие заведующие аптек и их заместители – 10 человек, «первостольники» - 40 специалистов. При обработке анкет выявлено, что 98 % опрошенных – женщины, образование высшее фармацевтическое (82%), причем заведующие и их заместители – 100% с высшим образованием со стажем работы то 10 лет и выше, возраст 38-55 лет (рис.1).

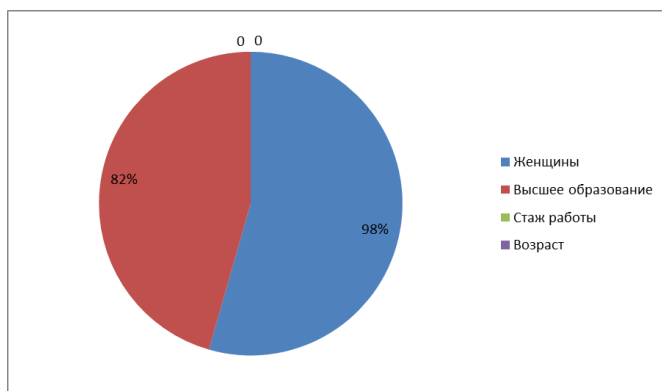


Рисунок 1 - Средние показатели респондентов.

«Первостольники» - женщины, у 82% высшее образование, у 18% - среднее специальное образование, стаж работы от 1 года до 8 лет, средний возраст которых составляет 27 лет.

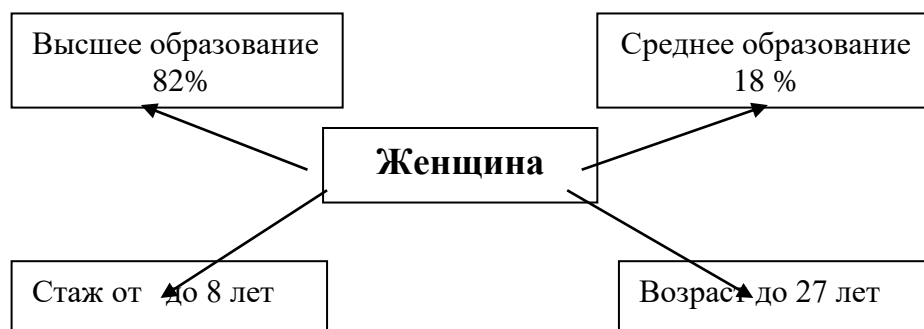


Рисунок 2 - Портрет первостольника

Далее нами систематизированы и проанализированы факторы, формирующие условия труда фармацевтов и влияющие на расчет численности персонала функционирующей аптеки. Так, изучение графиков работы специалистов «первого стола» показало, что график работы представляет собой 12 часовую рабочую неделю через 2 выходных. Это позволило аптекам минимизировать численность работников. Следовательно, такой график работы составлен уже с запланированным кадровым дефицитом, что ведет к нарушению норм трудового законодательства. Такой график не предусматривает время на обучение персонала, в случае болезни или не выхода на работу одного из специалистов по иной причине возникает проблема по его замещению. Показатели наших исследований совпадают с данными многих авторов, которые занимаются исследованиями труда фармацевтов [10,11].

Изучение плотности покупательского потока в исследуемых аптеках показало, что практически всегда она наравномерна, с 2-3 выраженными пиками активности. Пик активности, конечно же, зависит от места расположения аптеки, времени суток и сезонности. Естественно, в этот период увеличивается интенсивность работы специалистов. Во всех исследуемых аптеках графики работы специалистов составлены без учета увеличения покупательской активности, что ведет к снижению качества обслуживания, недовольству покупателей из-за необходимости ожидания в очереди и уходу части из них из аптеки без совершения покупки.

В связи с чем, по результатам собственного анкетирования 70% опрошенных (28 респондентов) отметили, что перерабатывают норму рабочего времени, что, по их мнению, связано с недостаточным количеством специалистов в аптеке. Также необходимо отметить, что в период плановых отпусков, нахождении сотрудника (сменщика) на лечении по листкам нетрудоспособности (больничным) и при разных семейных обстоятельствах специалисты привлекаются к сверхурочной работе. Иногда, раз в месяц (30% опрошенных отметили) их привлекают к проведению инвентаризации (ревизии) в выходные дни.

Далее, также нами выявлено, что основной работой фармацевты заняты до 70% рабочего времени, что соответствует их обязанностям по должностной инструкции, подготовкой к работе, до 4% рабочего времени, дополнительной работой около 19%, перерывы занимают 6%, из них на положенное обеденное время уходит 5% времени, а на нерегламентированные перерывы – 1%. На самообразование в течение дня затрачивается всего 1% времени.

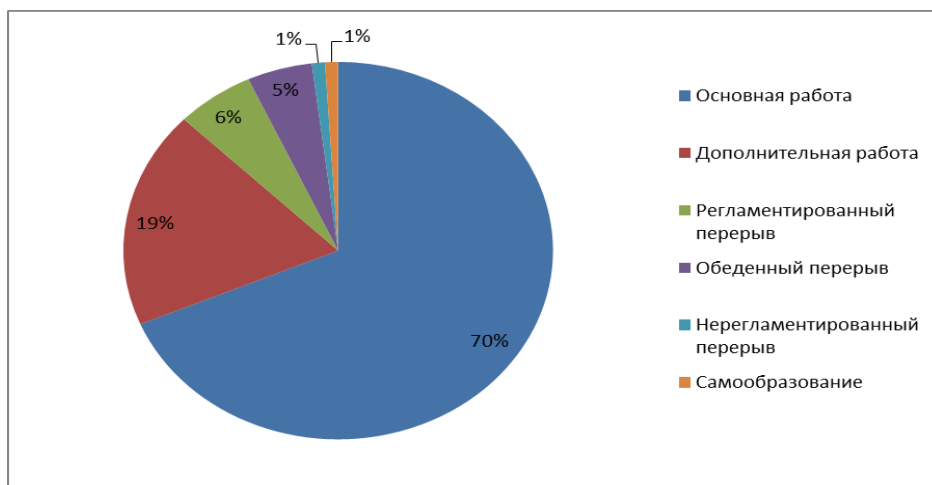


Рисунок 3 - Распределение рабочего времени.

По результатам анкетирования нами сделан вывод, что в большинстве рассматриваемых аптек необходимо рассмотреть вопрос кадровой укомплектованности фармацевтическими специалистами, так как в часы пика покупательской активности им приходится заниматься обслуживанием покупателей в высоком темпе, вынужденно сокращая время консультирования во избежание возникновения очереди.

Считаем, что высокая интенсивность труда, связанная с недостаточным количеством специалистов ведет к росту производственной нагрузки, появлению ошибок в работе, переутомлению, снижению темпа труда, качества обслуживания, что в свою очередь негативно сказывается на результатах финансово-хозяйственной деятельности аптеки. Эти и другие данные соответствуют данным исследований этой проблемы по странам СНГ [12].

С помощью метода наблюдений и хронометража работы специалистов в аптеках проводился анализ организаций рабочих мест. Отмечено, что оснащение рабочего места «первостольников» одинаково: рабочие места оснащены компьютерами, штрих-кодами, современным программным обеспечением.

Необходимо отметить, что все работники «первого стола» более 80% рабочего времени (а это при 12-часовой работе около 10 часов) проводят в положении стоя, что соответствует 3 классу условий труда по показателям тяжести напряженности трудового процесса.

Проблема отсутствия адекватной сложившейся экономическим условиям нормативной базы, регулирующий вопросы кадрового обеспечения, особенно актуальна в сфере мелкорозничной реализации лекарственных средств и медицинских изделий. Необходимо отметить, что в настоящее время аптечные пункты и аптечные киоски значительно превышают количество аптек, и потому сфера функциональных обязанностей персонала данных структур существенно расширилась [13].

Однако, численность специалистов в данных учреждениях до сих пор составляет 1-2 трудовые единицы, что не всегда соответствует реальному объему работы.

Так, анализ рабочего дня, результаты анкетирования руководителей 10 розничных аптек показал, что большая часть их рабочего времени затрачивается на формирование заявки для пополнения товарных запасов (40%), обработку накладных (20%), прием и оприходование товара до 17% времени занимает. Представительские функции составляют до 18% и др. (отдых регламентированный – 5%) (табл.1)

Таблица 1 - Распределение рабочего времени заведующих аптек (по данным социологических исследований)

№	Виды работ	Время (в %)
1.	Формирование	40%
3.	Прием и оприходование товара.	17%
4.	Представительские и другие функции.	13%
5.	Регламентированный отдых.	5%
6.	Работа с персоналом.	5%

При анкетировании также выяснилось, что заведующие аптеками недостаточно времени уделяют диверсификации аптечного ассортимента, дифференцированному подходу к формированию товарных запасов, что ведет к увеличению потребности в оборотных средствах, кредиторской задолженности. Практически все респонденты следуют стратегии упрощенного ценообразования, делая одинаковые торговые наложения на все ЛС, без учета их спроса, доли в товарообороте и скорости реализации. При этом, работе с персоналом уделяется от 5 до 17% рабочего времени.

Таким образом, по результатам проведенных исследований нами сделаны выводы о том, что заведующие аптеками, входящие в сетевые структуры, больше наделены контролирующей и организационной функцией, не принимают участие в разработке стратегических планов развития своих предприятий, ограничены в принятии управленческих решений.

Вопросами численности персонала, в том числе управленческого звена, занимается руководитель сети, зачастую не принимая во внимание мнение заведующих в соответствии численности реальным потребностям организации.

Выявлено также, что в несетевой аптеке ее руководитель единолично формирует штат, принимает решение о введении в штат заместителя или заведующего отделом. При этом мотивацией является загруженность руководителя.

Необходимо отметить, как показали наши исследования, что большая часть рабочего времени руководителя затрачивается на организационные вопросы, технические решения ситуационных задач, рутинную работу, которую может выполнять и менее квалифицированный специалист. Поэтому руководители не могут уделять достаточно времени концептуальным вопросам, таким как, стратегическое планирование, инновационный, финансовый менеджмент.

Например, проведенный нами функциональный анализ основных бизнес-процессов, на которые в большей части расходуется рабочее время заведующих розничных аптек: это формирование товарной заявки, работа с накладными, оприходование товаров, прием товаров, проведение приемочного контроля.

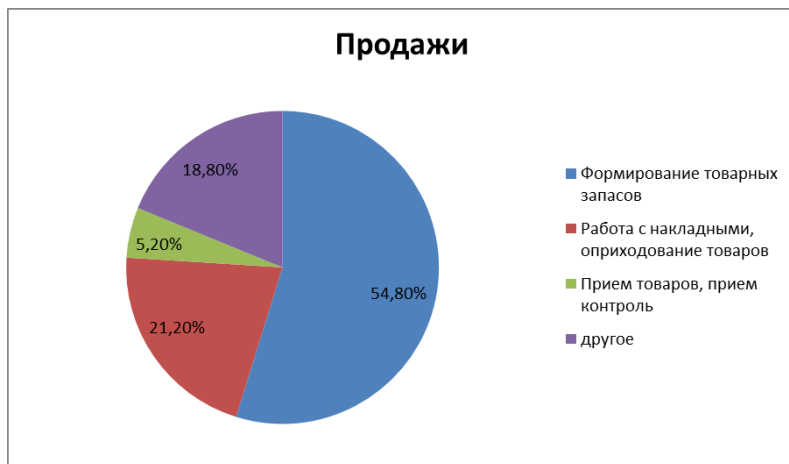


Рисунок 4 - Результаты функционального анализа некоторых бизнес-процессов (затрата времени в час/мес)

Как видно из рисунка, эти виды работ не являются основными для руководителей и их можно делегировать помощником.

#### **Выводы**

Таким образом, при расчете численности персонала управленческого звена розничной аптечной организации необходимо исходить из должностных обязанностей руководителя, организационной структуры предприятия и особенностей функционирования (товарооборот, аптечный ассортимент, штатная численность сотрудников и т.д.).

#### **Список литературы**

1. Постановление Правительства РК № 420 от 20 июня 2019 г. О внесении изменения в постановление Правительства РК от 15.12.2019 г. № 2136 «Об утверждении перечня гарантированного объема медицинской помощи».
2. Ваттинский А.С. К вопросу экономической оценки оздоровительного эффекта улучшения условий труда//Гигиена труда и проф.заболевания. 2000. – № 1. – с.1-6.
3. Волобуев Л.Н. «Организация рабочего места фармацевта//Новая аптека. 2000 - № 5. С.25-28
4. Ганич Г.Н. Исследование структуры трудовой мотивации фармацевтических работников аптек//Фармация – 2001 - №1. с.46-48.
5. Судаков К.В. Оценка стресса на рабочем месте. Системный подход//Медицина труда и промышленная экология – 2006 - №12 – с.5-6.
6. Сухина В.А. Организация труда в аптеке//Новая аптека. 2001 - № 4 – с.130-135.
7. Теличко Т.В. Некоторые аспекты проблемы профессионального отбора фармацевтического персонала//В материалах научной конференции – 2001 – Курск – с.115-116.
8. Свешников Н. Новые формы управления охраной труда. Требования времени//Человек и труд – 1999 - № 4 – с.83.
9. Скворцова О.Н. Охрана труда в аптечных предприятиях//Новая аптека 2000. - № 7 – с.56-63.
10. НеруинТ.Г., Поваренков Ю.П. Современное состояние и перспектива изучения проблемы профессионального выгорания//Известия Саратовского университета – 2012 - №5 – с.10-21.
11. Блинков Л.Н., Лебединцева О.И. Профессиональное выгорание как следствие дефицита профессиональной готовности (на основе анализа научной литературы) //Психология – 2018.
12. Валь Е.В. Инновационная модель поведения работников фармацевтического профиля, должностные обязанности // Экономический вестник фармации – 2001. - №12 – с.37-41.
13. Михайлов Ю.М. Самые востребованные должностные инструкции – М: Альфа-Пресс, с.210-936.

#### **ТҮЙІН**

**А. А. Орынбасар, К. Д. Шертаева, Г. И. Утегенова**

Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы  
**«БІРІНШІ ҮСТЕЛ ҚЫЗМЕТКЕРЛЕРІ» ЖӘНЕ БӨЛШЕК-САУДА ДӘРІХАНАЛАР  
МЕНГЕРУШІЛЕРДІҢ "ЕҢБЕК ПРОЦЕСІН ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ТУРАЛЫ»**

Қазіргі жағдайда фармацевтикалық қызметкерлердің кәсіби қызметі сапалы өзгерді. Бүгінгі таңда тұтынушы дәрілік заттардың артық болуына, өзара алмасуына, бағаға және т. б. аса сезімтал болып келеді.

Бөлшек дәріхана персоналының санын анықтау үшін арнайы әзірленген сауалнамалар бойынша сауалнама жүргізілді: 1 үстел қызметкерлері үшін және дәріхана басшылары үшін жеке. Бақылау әдісі және дәріханаларда мамандардың жұмысы хронометражының көмегімен жұмыс орындарын ұйымдастыру талдауы жүргізілді. Мамандардың жеткіліксіз санына байланысты еңбек қарқындылығы өндірістік жүктеменің өсуіне, жұмыста қателердің пайда болуына, артық шаршауға, еңбек қарқынының төмендеуіне, қызмет көрсету сапасына әкеледі, бұл өз кезегінде дәріхананың қаржы-шаруашылық қызметінің нәтижелеріне теріс әсер етеді.

*Кілт сөздер: бірінші үстел қызметкерлер, фармацевтер, кәсіби жану, өндірістік жүктеме, хронометраж*

#### **SUMMARY**

**Orynbasar A. A., Shertaeva K. D., Utegenova G. I.**

South Kazakhstan medical Academy, Shymkent

**ABOUT RESULTS OF RESEARCHES OF LABOR PROCESS " PERVOSTOLNIKOV» AND HEADS OF  
RETAIL PHARMACIES**

In modern conditions, the professional activity of pharmaceutical workers has changed qualitatively. Today, the consumer is becoming more critical, more sensitive than before, to exaggerations, interchangeability of medicines, prices, etc.

To determine the number of retail pharmacy staff, a questionnaire was conducted using specially developed questionnaires: separately for employees of the first table and for managers of pharmacies. Using the method of observation and timing of work of specialists in pharmacies, the analysis of organizations of workplaces was carried out. It is revealed that the intensity of labor due to the insufficient number of specialists leads to higher production loads, errors in work, fatigue, decrease in rate of work, quality of service, which in turn negatively affects the results of financial and economic activities of pharmacies.

*Keywords: first-timers, pharmacists, professional burnout, production load, timing*

МРНТИ 76.75.75

**Жунусов А.Ф., Шертаева К.Д., Сапакбай М.М., Утегенова Г.И.**

Южно-Казахстанская медицинская академия, г.Шымкент, Республика Казахстан

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ СБЫТА ПРОДУКЦИИ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ С УЧЕТОМ ОТРАСЛЕВЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ РЫНКА**

### **Аннотация**

Система сбыта на промышленных предприятиях представляет собой комплекс мероприятий предприятия-производителя по созданию, производству и доведению товара до потребителя. В работе авторами на основе анализа среды и влияющих на нее факторов разработан алгоритм исследования сбытовой политики фармацевтических организаций.

*Ключевые слова: сбыт, продвижение товаров, сбытовая политика, покупатель, продавец, фармацевтический рынок*

**Введение.** Известно, что реализация продукции является важной частью коммерческой деятельности любого промышленного предприятия, в том числе и фармацевтического. Реализация продукции обеспечивает распределение продукции предприятия, непрерывность процесса производства, регулирует процесс производства в соответствии с параметрами потребностей рынка и удовлетворяет запросы покупателей в высококачественной продукции [1,2].

Под сбытом следует понимать системную деятельность в сфере товарных отношений, формирующую инфраструктуру рынка, предназначение которой – организация продаж и осуществление в этом направлении процесса проведения товаров от производителя (продавца) к покупателю (потребителю), где основными целями ставятся наиболее полное удовлетворение потребителей и обеспечение прибыли изготовителей продукции (участников товарного обмена) [3,4].

Сбыт – это комплекс коммерческих, организационных и технологических мероприятий по доведению товара до конечного потребителя. Здесь к организационным мероприятиям отнесены: подбор партнеров по сбыту; разработка планов сбыта и графиков поставок. Проведение коммерческих мероприятий заключается в: изучении рынка, потребителей; стимулировании сбыта; продвижении товара на рынке. Технологические мероприятия включают в себя: отгрузку, погрузку, разгрузку продукции; прием ее по количеству и качеству; транспортировку; хранение; подготовку к продаже [5,6].

Промышленный рынок представляет собой совокупность взаимоотношений между деятелями рынка (производители, посредники, потребители, банки, государственные органы, индивидуалы-агенты, брокеры, и т.п., фирмы, предлагающие услуги и т.п.), осуществляемые в границах определенной территории в определенный момент времени [7,8].

**Цель:** разработка алгоритма исследования сбытовой политики фармацевтических организаций.

**Материалы и методы.** Методологическую основу исследования составили теоретические и практические вопросы по организации сбыта продукции производственных и промышленных предприятий, труды ведущих ученых в области фармации, маркетинга и экономики. В процессе исследования использованы следующие методы: аналитический, логический, контент-анализ.

**Результаты и обсуждение.** Рынок товаров промышленного назначения обладает рядом особенностей, которые резко отличают его от рынков товаров широкого потребления. Так, авторами Цветаевой А.А., Верещагиной Л.С. [9,10] отмечено, что на рынках товаров промышленного потребления как правило небольшое количество крупных покупателей, которые сконцентрированы географически. Кроме того, спрос на товары промышленного назначения определяется спросом на товары широкого потребления. Спрос на товары промышленного назначения неэластичен, т.е. изменение цен не влечет за собой сильных колебаний общего спроса.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что промышленные рынки характеризуются рядом особенностей, которые не могут быть учтены в процессе организации и управления системой сбыта продукции промышленного предприятия.

Итак, систему сбыта на промышленных предприятиях можно определить как комплекс мероприятий предприятия-производителя по созданию, производству и доведению товара до потребителя. Нами, на основе изученного материала разработан алгоритм исследования(рис.1).

**Алгоритм исследования сбытовой политики фармацевтических организаций**

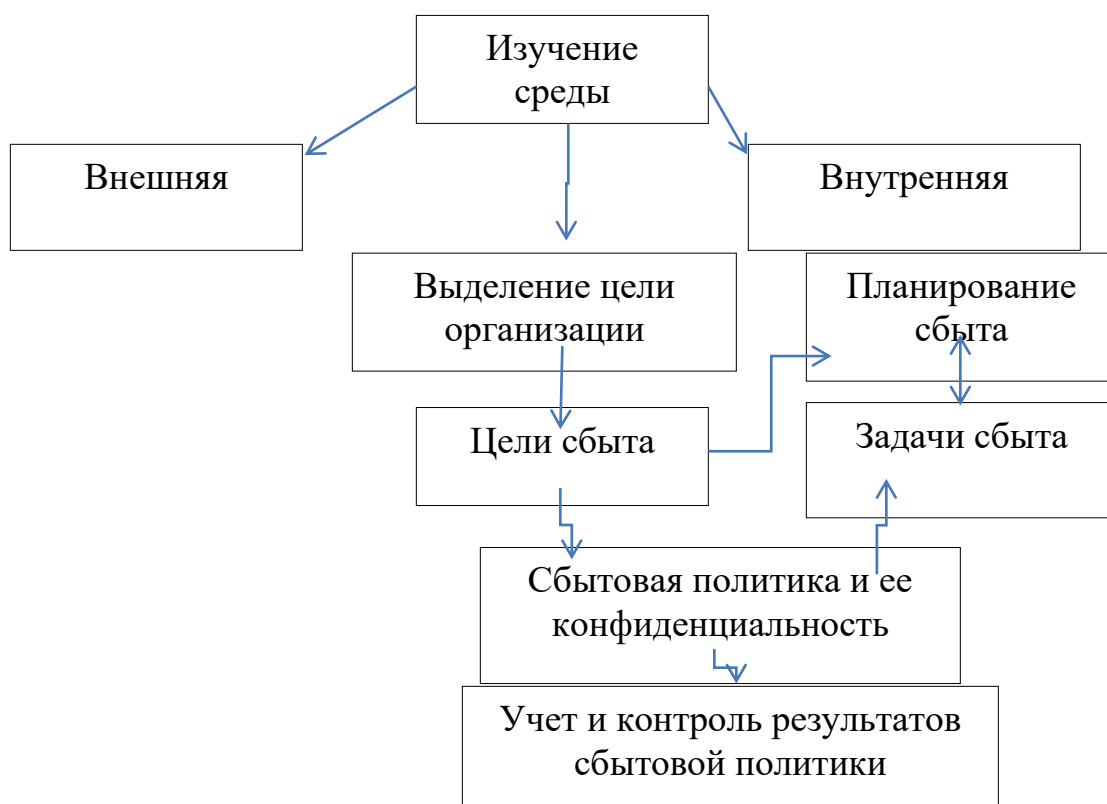


Рисунок 1. Алгоритм исследования сбытовой политики фармацевтических организаций

Так, мы думаем, что, изучение среды включает комплекс мероприятий. Например, по внешней среде, тщательное исследование системы общественных отношений (идеология, экономика, в том числе, уровень развития рынков, политическая устойчивость), право (в том числе, законодательная база рыночного типа), социально-культурная и научно-техническая сферы. Изучение субъектов внешней среды включают изучение поведения потребителей, посредников, общественности, финансовых институтов, органов государственного управления, а также исследование прочих участников рыночных отношений.

К внутренней среде относятся финансовая, техническая, технологическая, кадровая, организационно-структурная.

Следующим шагом является установление общих целей организации, которые могут быть такими, как: максимальная устойчивость и эффективность функционирования организации; удовлетворение материальных и

духовных потребностей собственников и персонала; удовлетворение материальных и духовных потребностей общества.

Далее, необходимо определить иерархию целей организации: извлечение предпринимательской прибыли; удовлетворение потребительского спроса; завоевание доли рынка или диверсификация; достижение превосходства над конкурентами.

Достижение целей сбыта напрямую зависят от планирования и задач сбыта. Так, планирование сбыта включает: анализ рыночной конъюнктуры и рыночных возможностей организации; планирование ассортимента и определение цен, разработка сбытовых стратегий маркетинга и планов сбыта.

Задачами сбыта являются формирование предпочтений потребителей и стимулирование их к покупкам, налаживание контактов и заключение договоров с покупателями, обеспечение взаимовыгодности сделок, хранение и подготовка готовой продукции к продаже, отгрузка (поставка) продукции, обеспечение погашения дебиторской задолженности.

На основании этого формируется сбытовая политика фармацевтического предприятия:

- политика товародвижения (распределения), ценовая политика, договорная политика, товарная политика, инкассационная политика формирования спроса и стимулирование сбыта (реклама, сервис, коммерческое кредитование, скидки), политика транспортировки продукции, сбытовые стратегии маркетинга, организационные, материально-технические и прочие аспекты.

Учет и контроль результатов сбытовой политики, т.е. определение объемов продаж, издержек сбыта и других показателей является систематическим и при необходимости требует корректировки.

Таким образом, разработанный алгоритм исследования сбытовой деятельности фармацевтической организации может служить ориентиром при разработке основных вариантов и направлений сбытовой политики предприятия.

#### **Выводы:**

В целом, можно сделать вывод о том, что система сбыта продукции включает в себя реализационную подсистему промышленного предприятия и подсистему распределения продукции (построение каналов сбыта товаров). При этом суть сбытовой политики предприятия составляют способы правильного доведения товара до потребителей и его реализация. Выделенные особенности системы сбыта на промышленных предприятиях позволяют наметить перспективным направлением исследования изучение особенностей управления сбытом, которое сводится к оценке возможных каналов сбыта, выбору коммуникационной стратегии в системе продвижения товара и направлено на увеличение роста объема продаж с целью достижения коммерческого успеха предприятиями.

#### **Литература**

1. Болт Г.Дж. Практическое руководство по управлению сбытом: пер с англ./ Г.Дж.Болт. – М.: Экономика, 1991 г. – 271 с.
2. Котлер Ф. Основы маркетинга Краткий курс: пер с англ. – М.: Издательский дом «Вильямс», 2007 г. – 656 с.
3. Баркан Д.И. Управление сбытом: учеб.пособие/ Д.И.Баркан. – СПб.: Изд-во С.-Петербургского университета, 2004 г. – 389 с.
4. Ефимова С.А. Управление сбытом или как увеличить объем продаж / С.А.Ефимова. – М.: Альфа-Пресс, 2007 г. – 208 с.
5. Наумов В.Н. Маркетинг сбыта / В.Н.Наумов. – М.: Эксмо, 2003 г.
6. Севиян А.М. Исследование экономической сущности сбытовой деятельности на промышленном предприятии / А.М.Севиян // <http://elibrary.ru/download/66337563.pdf>.
7. Маркетинг: учебник/ А.Н.Романов, Ю.Ю.Корлюгов, С.А.Красильников и др.; под ред. А.Н.Романова. – М.: Банки и биржи, ЮНИТИ, 1995. – 560 с.
8. Юлдашева О.У. Промышленный маркетинг: теория и практика/ О.У.Юлдашева[Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.marketing.spb.ru/read/m13/index.htm>.
9. Цветаева А.А. Развитие системы сбыта продукции на предприятиях Алтайского края / А.А.Цветаева // Вестник НГУ. Серия: Социально-экономические науки. – 2007 г. – т.7 - № 2 – с.106-110.
10. Верещагина Л.С. О принципиальных основах организации реализационной деятельности на промышленном предприятии / Л.С.Верещагина // Вестник ТГУ. – 2009 г. – Вып. 9(77) – с.33-39



**Түйін**

**Жүнісов А. Ф., Шертаева К. Д., Сапакбай М. М., Утегенова Г. И.**

Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы

**КӘСІПОРЫНДАРДА НАРЫҚТЫҢ САЛАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІН ЕСКЕРЕ ОТЫРЫП ӨНІМДІ  
ӨТКІЗУДІ ҰЙЫМДАСТЫРУДЫ ЗЕРТТЕУ**

Өнеркәсіптік кәсіпорындарда өткізу жүйесі өндіруші кәсіпорынның тауарды жасау, өндіру және тұтынушыға жеткізу жөніндегі іс-шаралар кешені болып табылады. Авторлар жұмыста ортаны талдау және оған әсер ететін факторлар негізінде фармацевтикалық ұйымдардың өткізу саясатын зерттеу алгоритмін әзірледі.

*Кілт сөздер: сату, тауарларды жылжыту, өткізу саясаты, сатып алушы, сатушы, фармацевтикалық нарығы*

**Annotation**

**Zhunusov A. F., Shertayeva K. D., Sapakbay M. M., Utegenova G. I.**

South Kazakhstan medical Academy, Shymkent

**RESEARCH OF THE ORGANIZATION OF SALES OF PRODUCTS AT ENTERPRISES TAKING INTO  
ACCOUNT THE INDUSTRY CHARACTERISTICS OF THE MARKET**

The sales system at industrial enterprises is a set of activities of the manufacturer to create, produce and bring the product to the consumer. Based on the analysis of the environment and factors affecting it, the authors developed an algorithm for investigating the marketing policy of pharmaceutical organizations.

*Keywords: sales, product promotion, sales policy, buyer, seller, pharmaceutical marke.*

МРНТИ 76.31.31.

Өмірәлі М.Ә., Жанысбекова М.К., mjk\_80@mail.ru

Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы

**ТАЛЖАПЫРАҚТЫ ӘРЕМ (PHLOMIS SILICIFOLIA) ӨСІМДІГІНІҢ САНДЫҚ  
КӨРСЕТКІШІН АНЫҚТАУ**

**ТҮЙІН**

Мақалада талжапырақты әрем (phlomis silicifolia) өсімдігінің ылғалдылығы мен күлділігінің нәтижесі көрсетілді. Дәрілік өсімдік шикізатын диагностикалау мақсатында өсімдіктің жер үсті бөлігі (сабағы, жапырағы) пайдаланды. Талжапырақты әрем (phlomis silicifolia) жер үсті бөлігі Оңтүстік Қазақстан облысы Қазығұрт ауданынан мамыр айында терілді. Жиналған өсімдік шикізаты 14 күн күн көлемінде кептірілді. Өсімдік толық кепкеннен кейін арнайы апаратта майдаланды. Өсімдіктің майдаланылғаннан кейінгі массасы 2 кг құрады. Күлділігін және ылғалдылығын анықтау үшін шикізаттың 20-25гр жұмсалды.

Жаңа тиімді шөптік препараттарды іздеу отандық фармацевтика ғылымы мен практикасындағы ең перспективалы және ізденуші бағыттардың бірі болып табылады.

**Кілт сөздер:** Талжапырақты әрем, сабағы, жапырағы, ылғалдылық, күл

Талжапырақты әрем-қалың орамалы тамырлы 50–80 см болатын көпжылдық шөптесін өсімдік. Жоғарыдағы жапырақтары жасыл, жылтыр немесе біртұтас түктері бар, төменгі жапырақтары ұзын 12 см-ге дейін және ені 2-3 см, жапырақшалары ұзындығы 4-6 см, гүлдену уақытына қарай келтіріледі. Ортаңғы сабақтарының жапырақтары ұзын 5,5 см ұзын лансолатты, өрескел, қысқа жапырақшалары бар. Талжапырақты әрем(phlomis silicifolia)өсімдігі дала мен орманды-далалы аудандарды, тасты шөгінділерді жақсы көреді, жолдар мен кен орындарында көп өседі.Оңтүстік Қазақстанда облысында Боралдай, Машат, Сайрам ауданы, Қазығұрт тау бөктерінде көп тараған. Өсімдік гүлдену кезеңі, ол мамырдан қыркүйекке дейін созылады.

**Жұмыстың мақсаты:** Талжапырақты әрем (*Phlomis silicifolia*) өсімдігінің сандық көрсеткіштерін анықтаудан тұрады.

**Материалдар мен әдістер.** Талжапырақты әрем (*Phlomis silicifolia*) жер үсті бөлігі 2019 жылдың мамыр айында ОҚО, Қазығұрт ауданында терілген.



Сурет 1-Талжапырақты әрем (*Phlomis silicifolia*)

**Нәтижелер және талдау:** Әдеби мәліметтерге сүйенсек Талжапырақты әрем (*Phlomis silicifolia*) өсімдігі фармакогностикалық толық зерттелмеген. Осы орайда Талжапырақты әрем (*Phlomis silicifolia*) өсімдігін Оңтүстік Қазақстан облысы, Қазығұрт ауданынан теріп келіп, зерттеу жұмысын бастадық. Ең алдымен өсімдіктің сандық көрсеткішін анықтап алуды жөн көрдік.

**Ылғалдылығын анықтау.** Шикізаттың әр түріне арналған нормативтік құжаттамада белгілі бір мәннен аспайтын ылғалдылық (ылғалдылық) нормасы белгіленеді.

Тауарлық талдау барысында шикізаттың ылғалдылығы гигроскопиялық судың әсерінен кептіру кезіндегі массаның жоғалуы ғана емес, сонымен қатар басқа да ұшпа заттар ретінде түсініледі.

Талдау барысында шикізаттың массасы есептеледі, екі бюкске салынады, алдын ала бюкстің массасы есептеледі, шикізат массасы 5гр нан.

1-ші бюкс массасы-45,25гр.

2-ші бюкс массасы-48,88гр.

Енді шикізатпен бірге массасы:

1ші- 50,25гр.

2ші -53,88гр.

Шикізат салынған 2бюксті, 2 сағатқа 100 градуста кептіру пешіне салынады.

2 сағаттан кейінгі кептіру пешінен бюкс шығарылып, сол күйінде 1 сағатқа, түбінде сусыз кальций хлориді бар эксикаторға кептіру мақсатында қойылады.

1-ші бюкс шикізатымен бірге кепкеннен кейінгі салмағы-50,15гр.

2-ші бюкс шикізатымен бірге кепкеннен кейінгі салмағы-53,68гр.

Енді 30 минутқа қайта кептіру пешіне 2 бюкс шикізатымен бірге салынады, 30 мин өткеннен кейін бюкс шығарылып қайта кептіру мақсатында 1 сағатқа эксикаторға салынады.

1-ші бюкс шикізатымен бірге кепкеннен кейінгі салмағы-50,16гр.

2-ші бюкс шикізатымен бірге кепкеннен кейінгі салмағы-53,68гр.

1-ші бюкс 0,01гр масса қосты, 2-ші бюкс өзгермеді.

Екіншірет шикізатымен бірге 2 бюкс 30 мин кептіру пешіне салынып, 1 сағат кептіріледі[1,2].

Екінші кептіруде ешқандай салмақ өзгерісі байқалмады.

Кесте 1-Талжапырақты әрем өсімдігінің ылғалдылығын анықтау

№	Бюкс салмағы	Шикізат салмағы	Кептіргенге дейінгі бюкс пен шикізат салмағы	2 сағаттан кейінгі салмағы	30 минуттан кейінгі салмағы	30 минуттан кейінгі салмағы	Кептіргеннен кейінгі шикізат салмағы
1	45,25	5,00	50,25	50,15	50,15	50,16	4,9
2	48,88	5,00	53,88	53,68	53,68	53,68	4,8

Ылғалдылықты есептеу мына формула бойынша жүргізілді:

$$X = \frac{(m - m_1) * 100}{m}$$

$$X = \frac{(5,00 - 4,90) * 100}{5,00} = 2,00\%$$

$$X = \frac{(5,00 - 4,80) * 100}{5,00} = 4,00\%$$

m – қоспаның салмағы граммда.

m<sub>1</sub> – шикізаттың аналитикалық сынамасы граммда.

**Күлділігін анықтау.** Күлі деп – оны жағып, қыздырғаннан кейін қалған, тұрақты салмаққа жеткізілген бейорганикалық заттардың қалдығын айтады. Дәрілік өсімдік шикізатының құрамында тек органикалық заттар ғана емес, сонымен қатар минералды заттар да кездеседі.

**Әдістемесі:** аналитикалық санамаға алынған шикізатты ұсақтайды және тесіктерінің диаметрі 2 мм болатын елеушіпен елейді. Тұрақты салмаққа дейін алдын-ала қыздырылған фарфор тигельге, жалпы күлді анықтау үшін 1-3 грамм салмақ өлшемін, алады. Салмақ өлшемін өлшегенде ауытқуы 0,0005 г-нан аспауы керек. Тигельдегі шикізатты электроплиткада немесе газдың баяу жалынында, жалпы тигельдің түбіне тимейтіндей етіп көмірлейді. Оның үстіне асбестті торды қояды. Шикізатты көмірлегеннен кейін, көмірді жағу үшін және қалдықты толық жағу үшін тигельді муфельді пешке ауыстырады. Тұрақты салмаққа дейін 550-650°C қызарғанша қыздырып және күлдің балқып, тигель қабырғаларына жабысып қалуынан сақтау керек. Қыздыру аяқталғаннан кейін тигельді 2 сағат салқындатады. Сосын, түбінде сусыз кальций хлориді бар эксикаторға қояды, салқындатып, өлшейді. Тұрақты салмаққа жету дегеніміз, егер 2 өлшеудің арасындағы айырмашылығы 0,0005 г-нан аспауы[1,2].

Абсолютті құрғақ шикізаттың құрамындағы жалпы күлді пайызбен төменгі теңдеумен есептейді:

$$X_1 = \frac{m_1 \cdot 100 \cdot 100}{m_2 \cdot (100 - W)}$$

1-ші тигель массасы-66,3гр. 2-ші тигель массасы-69,6гр.

Шикі заттың массасы: 1-ші - 5гр. 2-ші - 3гр. 1-ші тигель шикі затпен бірге массасы-71,5гр. 2-ші тигель шикізатпен бірге массасы-72,6гр.

Кесте 2-Талжапырақты әрем өсімдігінің күлділігін анықтау.

№	Тигельдің тұрақты массасы	Тигельдің шикізатпен бірге массасы	Шикізаттың массасы	Тигельмен күлдің массасы	Күлдің массасы	Шикізаттың кептіргендегі салмақ жоғалтуы
1	66,3гр	71,5гр	5,0гр	66,7гр	0,43гр	4,57
2	69,6гр	72,6гр	3,0гр	69,9гр	0,26гр	2,74

$$X_1 = \frac{m_1 \cdot 100 \cdot 100}{m_2 \cdot (100 - W)}$$

m<sub>1</sub> - күлдің салмағы, г;

m<sub>2</sub> – шикізаттың салмағы, г;

W - шикізатты кептіргендегі салмақ жоғалуы, %.

$$x = \frac{0,43 \cdot 100 \cdot 100}{5,00 \cdot (100 - 4,57)} = 1,9\%$$

$$x = \frac{0,26 \cdot 100 \cdot 100}{3,00 \cdot (100 - 2,74)} = 3,2\%$$

Кесте 3-Талжапырақты әрем өсімдігінің сандық көрсеткіші.

№	Сандық көрсеткіш	Жер үсті бөлігі
1.	Ылғалдылық	3,00 % жоғары емес
2.	Күлділік	2,50 % жоғары емес

**Тұжырым:** Талжапырақты әрем (*Phlomis silicifolia*) өсімдігінің ылғалдылығын және күлділігін анықтау нәтижесі кесте және формула бойынша көрсетіледі.

Анықтаудың соңғы нәтижелері ретінде пайыздың ондық бөлігіне дейін есептелген екі параллель анықтаудың орташа арифметикасын алады. Екі параллель анықтаудың нәтижелерінің арасындағы жіберілетін айырмашылық 0,5 % аспауы керек. Яғни Талжапырақты әрем (*Phlomis silicifolia*) өсімдігінің ылғалдылығының орта арифметикасы 3,00%, күлділігінің орта арифметикасы 2,50% көрсетті.

#### Әдебиеттер

1. Фармакогнозия. Атлас. В 3 т. Т.1 [Электронный ресурс] : учебник / И. А. Самылина, О. Г. Аносова. - Электрон. текстовые дан. ( 71,6 Мб). - М. : Изд. группа "ГЭОТАР-Медиа", 2012
2. Патсаев А.К., Токсанбаева Ж.С. Лекарственные растения как источник получения эффективных и безопасных лекарственных средств. – Интеграция народной и классической медицины в Республике Казахстан /Матер.международ.научно-практ.конф.. – Туркестан. – 2013 г.

#### Резюме

Омрали М.А., Жанысбекова М.К., [mjk\\_80@mail.ru](mailto:mjk_80@mail.ru)

Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗОПНИКА ИВОЛИСТНОГО (*PHLOMIS SILICIFOLIA*)

В статье показана влажность и выход золы растения зопника иволистного (*Phlomis silicifolia*). Для диагностики лекарственного растительного сырья использовали надземную часть (стебель, лист) растения. Измельченная часть зопника иволистного (*phlomis silicifolia*) была предварительно загрунтована, высушена и тонко измельчена. Поверхностная часть *phlomis silicifolia* была собрана в мае в Казыгуртском районе Южно-Казахстанской области. Собранный растительный материал высушивали в течение 14 дней. После полного высыхания растение измельчали в специальном устройстве. Общая масса после измельчения составила 1 кг. Для определения зольности и влажности использовалось 20-25 г сырья.

Поиск новых эффективных препаратов растительного происхождения является одним из перспективных и востребованных направлений в отечественной фармацевтической науке и практике.

**Ключевые слова:** зопник иволистный, стебель, лист, влага, зола

#### Summary

OmrALI M.A.

Zhanusbekova M.K- [mjk\\_80@mail.ru](mailto:mjk_80@mail.ru)

South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan

#### DEFINITION OF THE QUANTITY INDICATOR OF THE PLANT OF *PHLOMIS SILICIFOLIA*

The article shows the moisture content and ash yield of the loosestrife plant (*Phlomis silicifolia*). For the diagnosis of medicinal plant materials, the aboveground part (stem, leaf) of the plant was used. The crushed part of the loosestrife (*phlomis silicifolia*) was previously primed, dried and finely ground. The surface part of *phlomis silicifolia* was collected in May in the Kazygurt district of the South Kazakhstan region. The collected plant material was dried for 14 days. After complete drying, the plant is crushed in a special device. The total mass after grinding was 1 kg. To determine the ash and humidity, 20-25 g of raw material was used.

The search for new effective herbal preparations is one of the most promising and sought-after areas in domestic pharmaceutical science and practice.

**Key words.** *phlomis silicifolia*, stem, leaf, moisture, ash

Авторлар: Әмірәлі Мұрат Әдіханұлы., фарм.ғ.к., Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, фармакогнозия кафедрa меңгерушісі.

Жанысбекова Маржан Курбанқызы, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, дәрілік өсімдіктер ғылыми зерттеу зертханасы, ғылыми қызметкер, E-mail: [mjk80@mail.ru](mailto:mjk80@mail.ru)

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

МРНТИ 76.29.37

УДК 616.379-008.64-839

**И.С. Нурахмедова, e-mail: [zhemchujinka@mail.ru](mailto:zhemchujinka@mail.ru)**

*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан*

### **НАРУШЕНИЕ МОРФОЛОГИИ И ФУНКЦИИ СИНУСОВОГО УЗЛА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ (обзор литературы)**

При сахарном диабете у пациентов наряду с появлением таких осложнений как диабетическая ретинопатия, нефропатия и периферическая нейропатия нередко развивается поражение вегетативной нервной системы, в частности - кардиальная автономная нейропатия. Данное осложнение вызвано метаболическими нарушениями в синусовом узле и нервах, регулирующих работу сердца и тонус кровеносных сосудов.

Основополагающими факторами в развитии кардиальной автономной нейропатии являются хроническая гипергликемия и вариабельность гликемии. Для выявления данного осложнения применяются пять кардиоваскулярных тестов Юинга. Кроме того о нарушениях работы синусового узла свидетельствует изменение вариабельности сердечного ритма, которое можно зафиксировать при проведении суточного мониторинга ЭКГ. Зачастую кардиальная автономная нейропатия остается недиагностированной, при том, что наличие данного осложнения является прогностически неблагоприятным и ассоциировано с высоким риском летального исхода.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, кардиальная автономная нейропатия, вариабельность сердечного ритма, вариабельность гликемии.

Сахарный диабет (СД) в настоящее время принимает масштабы глобальной эпидемии, являясь одной из ведущих проблем современного здравоохранения. Согласно последним данным от 2017 г., во всем мире СД установлен у 425 млн. людей и примерно столько же людей имеют невыявленный СД [1]. Хроническая гипергликемия ведет к развитию осложнений СД, среди которых выделяют макро- и микрососудистые осложнения [2].

Макрососудистые осложнения- это поражение крупных артерий и вен, приводящих к нарушению перфузии органов и тканей. Макрососудистые осложнения у пациентов с СД двукратно увеличивают риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), сосудистых заболеваний нижних конечностей и цереброваскулярных заболеваний, в том числе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [2].

К микрососудистым осложнениям СД, характеризующимся повреждением мелких сосудов – капилляров, артериол и венул, относят ретинопатию, нефропатию и нейропатию,

Одним из вариантов диабетической нейропатии является вегетативная нейропатия (ВН). Неврологическая вегетативная дисфункция может возникать в большинстве систем организма и проявляется в виде гастропареза, запоров, диареи, ангидроза, дисфункции мочевого пузыря, эректильной дисфункции, непереносимости физических нагрузок, тахикардии покоя, безболевой ишемии [3].

Кардиальная автономная нейропатия (КАН) представляет собой повреждение нервных волокон, которые иннервируют сердце и кровеносные сосуды [4].

Основной причиной смерти при СД являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [5]. Как известно, факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) являются артериальная гипертензия (АГ), нарушение липидного обмена, избыточный вес, малоподвижный образ жизни, курение, пожилой возраст, менопауза, наследственная отягощенность по ССЗ. У пациентов с СД помимо вышеуказанных факторов риска имеют место и специфические факторы – длительно существующая гипергликемия, гиперинсулинизм, инсулинорезистентность, которые в конечном итоге приводят к повреждению эндотелия сосудов, ускорению атерогенеза, микроангиопатии и прогрессированию КАН [6]. При этом КАН, являясь довольно распространенным явлением, зачастую остается недиагностированным осложнением СД [7].

Распространенность КАН у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) составила 17-66% и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) - 31-73%. Большой разброс в распространенности КАН среди пациентов с СД связан с расхождениями критериев, используемых для диагностики КАН [8].

Клинические проявления вегетативной дисрегуляции сердца вследствие КАН длительное время остаются недиагностированными в связи с отсутствием целенаправленного исследования работы синусового узла (СУ)

[9, 10]. По мере прогрессирования данного осложнения появляются основные клинические проявления КАН: тахикардия покоя, ортостатическая гипотензия, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения при суточном мониторинге артериального давления (АД), интраоперационная сердечно-сосудистая нестабильность, безболевая ишемия и безболевого инфаркт миокарда [9, 10].

Тахикардия покоя является одним из самых ранних признаков КАН, который может выступать не только как диагностический, но и как прогностический инструмент у пациентов с СД [10, 11]. По мере прогрессирования КАН снижается активность симпатического отдела, что сопровождается исчезновением тахикардии [12]. Сердечный ритм становится фиксированным, не меняющийся в ответ на умеренную физическую нагрузку, стресс или сон. Это связано с полной сердечной денервацией и выраженной КАН [12].

Довольно распространенным проявлением КАН является ортостатическая гипотензия, которая характеризуется снижением систолического артериального давления более 20 мм.рт.ст. или снижением пульсового давления более чем на 10 мм.рт.ст. при переходе из положения лежа в положение стоя [13]. Это является результатом нарушения симпатической вазомоторной иннервации, приводящей к периферической вазодилатации, когда человек принимает вертикальное положение [11, 13]. После постурального перехода в легких случаях симптомы могут включать слабость, головокружение, потемнение перед глазами, шум в ушах, бледность кожи, кратковременную неустойчивость, дискомфорт в эпигастрии [14, 15]. В более тяжелых случаях возможен синкопальный эпизод, сопровождающийся мышечной слабостью, расширением зрачков, отведением глазных яблок кверху, нитевидным пульсом, низким АД [16]. Наиболее выражены симптомы ортостатической гипотензии в ранние утренние часы, при жаркой погоде, после приема пищи, физической нагрузки, а также при других состояниях, приводящих к перераспределению объема крови [17]. Некоторые лекарственные препараты, принимаемые пациентами с СД, такие как диуретики, вазодилататоры, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, инсулин, могут усугубить вышеуказанные симптомы [13, 18].

По данным исследования Montano N. и др., выявлена очевидная взаимосвязь между КАН и АГ что, вероятнее всего, связано с повышенной активностью симпатического отдела нервной системы [19]. Также для КАН характерно лабильное течение АГ с большой вариабельностью в течение суток и преобладанием ночных значений над дневными [9, 19].

Развитие безболевого ишемии при СД зависит от возраста, продолжительности диабета и наличия других факторов риска [20]. Эквивалентом боли при КАН могут выступать внезапная общая слабость, кашель, затруднение дыхания, приступ тошноты и рвоты, которые должны настораживать в отношении острой ишемии миокарда [13]. У каждого третьего больного СД острый инфаркт миокарда с характерными электрокардиографическими изменениями протекает без боли, что является причиной поздней обращаемости и высокой летальности [21]. Выживаемость больных СД при инфаркте миокарда в 2-3 раза ниже, чем в общей популяции. Одним из самых важных связующих звеньев между КАН и внезапной коронарной смертью является удлинение интервала QT [22].

Вегетативная нервная система регулирует ЧСС, силу сокращения миокарда, расслабление сердечной мышцы и периферическое сопротивление сосудов. Нарушение автономной иннервации ССС приводит к систолической и диастолической дисфункции левого желудочка при отсутствии структурной и клапанной патологии сердца, АГ и заболеваниях коронарных сосудов [23]. Степень дисфункции левого желудочка коррелирует с тяжестью КАН [22].

При оперативных вмешательствах пациенты с КАН имеют большой риск осложнений, связанных с анестезией [24, 25]. Замечено, что во время общей анестезии поддержка вазопрессорами чаще требуется пациентам с КАН, чем пациентам без автономных нарушений [25]. Для пациентов с КАН характерен неадекватный гемодинамический ответ в виде тяжелой интраоперационной гипотензии, которая обусловлена неспособностью суживать сосуды после использования сосудорасширяющих препаратов при проведении анестезии [25, 26]. В связи с этим, очень важна тщательная предоперационная оценка всех пациентов с КАН, чтобы свести к минимуму любое из этих осложнений [24].

Исследование, включающее 1458 пациентов с СД2, показало, что выявленная КАН является сильнейшим предиктором острого нарушения мозгового кровообращения [27].

Таким образом, синдром внезапной смерти является наиболее тяжелым проявлением КАН [8]. Потенциальными причинами могут выступать нарушения сердечного ритма, безболевая ишемия, дисфункция левого желудочка, тяжелая артериальная гипотензия и бессимптомная гипогликемия [16]. Продольные исследования показали, что у пациентов как с СД1, так и с СД2 с КАН пятилетняя смертность составила 16-50%, причем в большинстве случаев наблюдалась внезапная смерть [8, 16].

Исследование ACCORD показало, что КАН является независимым предиктором смертности от всех причин (ОР 2.14, 95% ДИ 1.37–3.37), смертности от ССЗ (ОР 2.62, 95% ДИ 1.4–4.91) при наблюдении в течение 3,5 лет [14].

Группа экспертов Конгресса Торонто разработала критерии диагностики и совместно с Американской диабетической ассоциацией рекомендовала проведение скрининга для выявления КАН при установлении СД2 и через 5 лет после манифестации СД1, особенно, если присутствуют другие диабетические осложнения [9, 28].

Диагностика и скрининг КАН основаны на проведении кардиоваскулярных тестов (КВТ), впервые описанных Юингом в 1980 г. (таб 1.) [11, 29].

Таблица 1 - Диагностика и скрининг КАН на основе кардиоваскулярных тестов (КВТ)

Проба	Описание	Норма*	Пограничное значение	Патологическое значение
Дыхательный тест	Определение отношения величины максимального интервала R-R к минимальному по время дыхания со скоростью ЧДД 6 в мин	>1.40	1.20-1.40	<1.20
Тест <sub>30:15</sub>	Определение отношения 15-го R-R интервала к 30-му с момента начала вставания при ортопробе	>1.35	1.35-1.2	<1.2
Проба Вальсальвы	Определение отношения величины максимального R-R интервала в первые 20 с после пробы к минимальному интервалу R-R при повышении внутрилегочного давления во время вдоха в мундштук, соединенный с манометром до уровня 40 мм рт. ст. в течение 10–15 с)	>1.70	1.30-1.70	<1.30
Тест Шелонга (ортостатическая проба)	Измерение САД в горизонтальном положении и на 2, 4, 6, 8 и 10-й мин. после подъема	≤10	11 - 25	>25
Проба с изометрической нагрузкой	Определение разницы ДАД в состоянии покоя и после сжатия рукоятки динамометра в течение 3 мин до 1/3 максимальной силы руки.	≥15	10-15	<10
*После 40 лет показатели "ЧСС-тестов" целесообразно снизить на 0.1.				

На основании вышеуказанных тестов принято выделять 3 стадии КАН:

1 - стадия ранних проявлений, определяется при наличии 1 положительного или 2 сомнительных результатов кардиоваскулярных тестов;

2 - кардиальная нейропатия средней тяжести - наличие 2 и более положительных результатов кардиоваскулярных тестов;

3 - тяжелая кардиальная нейропатия - наличие постуральной гипотензии в дополнение к положительным результатам кардиоваскулярных тестов [29].

Данные тесты являются золотым стандартом в диагностике КАН, т.к. они являются неинвазивными, безопасными и хорошо стандартизированы [29, 30].

Также КАН может быть установлена путем оценки вариабельности сердечного ритма (ВСР) [30]. У здоровых людей нормальная ВСР во время вдоха и выдоха обусловлена симпатической и парасимпатической



нервной системой. Поэтому изменения ВСП свидетельствуют о ранних нарушениях автономной нервной системы. При этом ВСП может оцениваться во временной области или при частотном анализе. В первом случае рассматривается статистический анализ интервалов R-R (SD всех нормальных интервалов и средне-квадратичного значения разности последовательных интервалов R-R), при втором варианте – спектральный анализ [8,31]. Показано, что аномалии ВСП могут присутствовать на момент постановки диагноза КАН и анализ временной и частотной областей может позволить более точную оценку парасимпатической и симпатической активности [18,30]. Анализ спектров ВСП может проводиться в условиях покоя с демонстрацией низко- и высокочастотных компонентов. Низкочастотный компонент (НЧК) спектра ВСП - 0.04–0.15 Гц в первую очередь отражает симпатическую активность, тогда как высокочастотные компоненты (ВЧК) - 0.15–0.4 Гц отражает парасимпатическую активность. Отношение НЧК к ВЧК рассчитывается и обеспечивает оценку симпатической/парасимпатической активности [32].

Удлинение интервала QT либо дисперсия интервала QT, часто наблюдаемое при КАН, вызванное дисбалансом симпатической иннервации и гипертрофией левого желудочка, является предиктором аритмий сердца и внезапной смерти [22, 33].

Применение такого метода исследования как сцинтиграфия с использованием позитронно-эмиссионной томографии и симпатических нейротрансмиттерных аналогов, а именно метайодобенилгуанид и С-метегидроксиэфедрин, помогает качественно оценить симпатическую иннервацию сердца. Однако эти тесты являются довольно дорогостоящими, поэтому их использование ограничено научными исследованиями, а не обычной клинической практикой [8, 18].

Конфокальная микроскопия роговицы (КМР) представляет собой офтальмологический метод визуализации, который может точно определить повреждение волокон нерва роговицы у пациентов с СД. Было показано, что эти нервные волокна сходны по структуре с автономными волокнами ССС, следовательно, поражение нервов, выявленное при КМР, может косвенно указывать на наличие КАН у пациента [34]. Было доказано, что КМР может представлять новый и неинвазивный метод исследования в диагностике КАН у пациентов с СД1, поскольку плотность нервного волокна роговицы была ниже у пациентов с КАН, чем у пациентов без данного осложнения (подтверждено стандартными тестами Юинга) [35].

#### **Патогенез**

Патогенез КАН является сложным, многофакторным и, несмотря на многочисленные исследования, все еще требует тщательного изучения. Хроническая гипергликемия является основополагающим фактором в патогенезе диабетических сосудистых осложнений и, следовательно, способствует развитию и прогрессированию КАН [36]. Наряду с хронической гликемией в патогенезе сосудистых осложнений СД имеет значение вариабельность гликемии (ВГ) Для оценки ВГ используется стандартное отклонение (SD - standard deviation:), которое отражает степень дисперсии показаний гликемии. Кроме этого параметра определяется средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE - mean amplitude of glycemic excursions). Для расчета MAGE не учитываются колебания амплитудой менее 1 SD. Также для оценки ВГ разработан индекс длительности повышения гликемии (CONGA - continuous overlapping net glycemic action). Помимо вышеуказанных параметров также рассчитываются индексы лабильности гликемии (LI), риска гипо- и гипергликемии (LBGI и HBGI соответственно), а также среднечасовая скорость изменения гликемии (MAG) [36]. В исследовании с участием 20 пациентов с СД1 проводился непрерывный мониторинг глюкозы и определялись наличие и степень тяжести КАН. Исследование показало, что более высокая вариабельность гликемии коррелировала с более тяжелой КАН ( $p < 0,05$ ). [37].

Хроническая гипергликемия запускает каскад биохимических процессов, ведущих к поражению нервных структур, гипоксии и демиелинизации нервных волокон и дегенерации нервных клеток [38]:

1. В результате хронической гипергликемии активируется полиоловый путь утилизации глюкозы с накоплением в нервной ткани сорбитола и фруктозы, что ведет к набуханию и отеку нервных клеток [39]. Помимо этого, в состоянии хронической гипергликемии наблюдается снижение миоинозитола, который снижает активность K-Na-АТФазы, что приводит к задержке жидкости, отеку миелиновой оболочки и, в конечном итоге, дегенерации периферических нервов [39].

2. Дисфункция митохондрий и нарушение в системе прооксидантов/антиоксидантов ведет к оксидативному стрессу, увеличению продукции свободных радикалов и уменьшению продукции оксида азота, что, в свою очередь ведет к вазоконстрикции и эндотелиальному повреждению сосудов, питающих нервные волокна СУ [40].

3. Повышенный уровень глюкозы стимулирует образование диацилглицерола (ДАГ), который, в свою очередь, активирует протеинкиназу С. Активация протеинкиназы С индуцирует вазоконстрикцию, приводящую



к уменьшению нейронного кровотока. Было замечено, что ингибирование протеинкиназы С снижает окислительный стресс и нормализует кровоток и дефицит проводимости нерва у подопытных крыс [41].

4. Неферментативное гликозилирование молекулярных структур представляет собой сложную цепь реакций, приводящих к образованию соединений, которые в совокупности называют конечными продуктами гликозилирования, что способствует уменьшению кровотока, в результате чего развивается гипоксия нервного волокна и нарушение функции нейронов [42, 43].

5. Одним из возможных факторов, способствующих развитию КАН, является повреждение нервных структур аутоантителами у пациентов с СД1 [44]. Было доказано наличие аутоантител к ганглиям симпатической нервной системы, никотиновым рецепторам, к фосфолипидам, которые являются составной частью нервных клеток. Но большинство исследований, показывающих положительную связь, изучали КАН у пациентов с СД1 [45].

6. При КАН также было замечено повышенное содержание воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  [46]. Но что является первичным, а что вторичным в настоящий момент пока остается неясным [47].

7. Обструктивное апное во время сна, довольно часто встречающееся у пациентов с СД, может ассоциироваться с КАН [48]. В исследовании, проводимом в Мичигане с участием 234 пациентов с СД, было замечено, что у пациентов, которые получили лечение по поводу ночного апноэ (постоянное положительное давление в дыхательных путях) в последующем были улучшены показатели автономной НС. С другой стороны, снижение симпатического и парасимпатического тонуса у пациентов с СД также может способствовать появлению ночного апноэ [49].

8. Наличие генов, таких как TCF7L2, APOE и ACE сочеталось с развитием и прогрессированием КАН. Выявлена взаимосвязь между нуклеотидами miR1146a и miR27a и проявлением КАН [50, 51].

Помимо этого были изучены другие факторы риска развития КАН.

Согласно данным популяционного исследования, проведенного Low P.A. и др., распространенность КАН выше у больных СД2 по сравнению с больными СД1. [14]. Вероятнее всего, это связано с тем, что СД2 является коморбидным заболеванием и сочетается с ССЗ, также являющимися факторами риска для КАН [14]. Однако исследование, проведенное на крысах с искусственно созданными моделями СД1 и СД2, показало более тяжелые нарушения проведения нервного импульса в модели СД1 [22].

В исследовании EURODIAB на протяжении 7 лет изучалось влияние АД, HbA<sub>1c</sub>, возраста и индекса массы тела пациентов на вероятность развития КАН при СД1. Данное исследование показало, что САД (ОШ 1.1/10 мм.рт.ст., 95% ДИ 1–1.3), HbA<sub>1c</sub> (ОШ 1.2/1%, 95% ДИ 1.1–1.4) и возраст (ОШ 1.3/10лет, 95% ДИ 1.1–1.7) были связаны с высоким риском развития КАН [52].

Микрососудистые осложнения СД имеют общие механизмы, тем самым, они могут прогнозировать риск развития КАН. Большое исследование, включавшее 1021 пациент с СД1, установило, что наличие диабетической ретинопатии (ОШ 1.513, 95% ДИ 1.028–2.226;  $p < 0.036$ ) и высокие показатели альбуминурии (ОШ 1.515, 95% ДИ 1.031–2.228;  $p < 0.035$ ) являются предикторами развития КАН [27].

Влияние пола на появление КАН остается спорным. Есть данные, что женщины имеют более высокую распространенность КАН, в отличие от мужчин (65,2% против 34,8%,  $P < 0,059$ ) [53]. Одновременно с этим, имеют место доказательства, свидетельствующие об отсутствии гендерных различий в распространенности КАН [22, 54, 55].

Влияние этнической принадлежности на распространенность КАН широко обсуждается в литературе. Однако, в отличие от ПН, распространенность КАН не показала разницы в между этническими группами. [56].

#### **Лечение КАН**

Раннее определение КАН имеет жизненно важное значение для успеха терапии, т.к. выше было высказано, что денервация СУ может быть обратимой в случае, если она диагностирована вскоре после ее возникновения [57].

В основе лечения КАН – интенсивный гликемический контроль и предупреждение ВГ. В настоящее время применяются фармакологические и нефармакологические подходы, включающие изменение образа жизни, антидиабетические препараты, патогенетическую терапию и лечение основных факторов риска, таких как дислипидемия и АГ [54, 58].

Несмотря на сходство в патогенезе КАН и диабетической полинейропатии (ДПН), имеются различия в их терапии. Исследование STENO-2 показало эффективность терапии КАН, но не ДПН [38].

Положительное влияние на предупреждение КАН оказывает изменение образа жизни. Программа профилактики осложнений диабета показала, что изменение образа жизни превосходит по эффекту метформин и плацебо в отношении улучшения автономной дисфункции (оценка ВСР и QT) [59].

Основополагающее значение в терапии КАН имеет интенсивный гликемический контроль. Исследование DCCT показало, что интенсивный гликемический контроль уменьшает заболеваемость КАН на 50% при СД1 в течение 6,5 лет наблюдения по сравнению с традиционной терапией (7% против 14%,  $p < 0.004$ ) [60, 61, 62]. Эти положительные эффекты интенсивного гликемического контроля сохранялись в течение длительного времени, поэтому раннее начало интенсивной терапии у пациентов с СД1 может препятствовать прогрессированию КАН [61].

Учитывая важность ВГ в развитии КАН, очевидна необходимость сравнения влияния различных групп антидиабетических препаратов на данный параметр. Доказано, что применение препаратов с инкретиновым эффектом по сравнению с препаратами традиционных групп (бигуаниды, препараты сульфаниламочевины) обеспечивает не только сахароснижающее действие, но и способствует уменьшению ВГ и снижению риска гипогликемий. [63]. У пациентов, находящихся на инсулинотерапии, перспективным в отношении снижения ВГ является применение инсулинов сверхдлительного действия. Показана значительно более низкая ВГ при применении инсулина деглюдек по сравнению с инсулинами гларгин 100 ЕД/мл и 300 ЕД/мл [64].

Наряду с изменением образа жизни и интенсивным гликемическим контролем проводится изучение патогенетической фармакотерапии. Как описывалось ранее, в патогенезе КАН гипергликемия ведет к чрезмерному перекисному окислению липидов (ПОЛ), способствующем эндотелиальной и нейрональной дисфункции [65]. Несколько антиоксидантов были предложены для лечения КАН. Некоторые исследования с применением альфа-липовой кислоты и витамина Е указывали, что данные препараты могут оказать благоприятное воздействие на КАН [9, 65, 66, 67]. Тем не менее, более позднее рандомизированное контролируемое исследование, в котором применялась трехкомпонентная антиоксидантная терапия (аллопуринол, альфа-липовая кислота и никотиновая кислота) в течение 2 лет, показало, что вышеуказанная терапия не смогла предотвратить прогрессирование КАН [68]. Эффекты альфа-липовой кислоты в исследовании DEKAN были довольно скромными и наблюдались только через 4 месяца лечения [66].

Было также показано, что антигипертензивные препараты, такие как ингибиторы ангиотензин превращающего фактора (АПФ), в частности квинаприл, улучшают парасимпатический/симпатический дисбаланс [69, 70, 71]. Ингибиторы АПФ в комбинации с альфа-липовой кислотой улучшают ВСР [72]. Кардиоселективные бета-блокаторы могут оказывать положительное влияние на вегетативную дисфункцию [73]. Было обнаружено, что метопролол при совместном приеме с ингибиторами АПФ улучшает вегетативную функцию у пациентов с СД1 [74]. В исследовании Beta-Blocker Heart Attack пропранолол был дан пациентам с СД после инфаркта миокарда, и было доказано, что он улучшает парасимпатический тонус и уменьшает симпатическое преобладание [75].

Управление ортостатической гипотензией при КАН очень сложное и довольно трудно поддается терапии [76]. Нефармакологические вмешательства включают увеличение потребления воды, предотвращение резких изменений положения тела, предупреждение факторов, увеличивающих внутрибрюшное и внутригрудное давление, использование эластических чулок и употребление пищи в более меньших объемах, но более часто [75, 77]. Кроме того, препараты, провоцирующие ортостатическую гипотензию, по возможности должны быть отменены [8, 76]. К таким препаратам относятся трициклические антидепрессанты, диуретики, антагонисты альфа-адренорецепторов [8, 77]. Если вышеуказанные нефармакологические методы не дают эффекта, то следует подключать фармакотерапевтические методы, учитывая фактор - польза/риск. Мидодрин является периферическим селективным альфа-адренергическим агонистом, который вызывает периферическую вазоконстрикцию артериол и вен и является единственным лекарственным средством, одобренным Food and Drug Administration (FDA), поэтому является общеприменимым [8].

Таким образом, можно сделать вывод, что КАН очень распространена, при этом зачастую остается недиагностированной у пациентов с СД. Интенсивное многофакторное вмешательство, направленное на изменение образа жизни, интенсивный гликемический контроль и уменьшение ВГ, снижение факторов риска ССЗ предотвращает и замедляет прогрессирование КАН. Выявление у пациентов КАН важно, поскольку КАН ассоциируется с повышенной смертностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями, ХБП, периоперационной смертностью и осложнениями нижних конечностей. Данным пациентам должны быть применены соответствующие профилактические меры для предотвращения или замедления прогрессирования этих осложнений.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF; 2017.
2. Vinik AI, Pittenger GL, McNitt P, Stansberry KB. Diabetic neuropathies: an overview of clinical aspects, pathogenesis, and treatment. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:911-934.
3. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R: The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 26:1895 -1901, 2003
4. Миронова Т.В., Миронов В.А. Ритмография для анализа волновой variability синусового ритма, 2006.
5. National Diabetes Information Clearinghouse. DCCT and EDIC: the Diabetes Control and Complications Trial and follow-up study. 2008. Available from: [https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/research-areas/diabetes/dcct-edic-diabetes-control-complications-trial-follow-up-study/Documents/DCCT-EDIC\\_508.pdf](https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/research-areas/diabetes/dcct-edic-diabetes-control-complications-trial-follow-up-study/Documents/DCCT-EDIC_508.pdf). Accessed July 19, 2017.
6. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, 2013.
7. Arthur J. H. A. Scholte. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes and no symptoms of coronary artery disease, 2010
8. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(1):17-39
9. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):639-653.
10. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig*, 2013; 4(1):4-18.
11. Vinik AI, Freeman R, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol*. 2003;23(4):365-372.
12. Hillis G, Woodward M, Rodgers A, et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2012;55(5):1283-1290.
13. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*, 2007;115(3):387-397.
14. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*, 2004;27(12):2942-2947.
15. [No authors listed]. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology*. 1996;46(5):1470.
16. Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(4):463-478.
17. Вейн А.В. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. 2003. 760
18. Kuehl M, Stevens MJ. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(7): 405-416.
19. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*. 1994;90(4):1826-1831
20. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*, 2010;33(7):1578-1584.
21. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434-441.
22. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabet Med*. 2002;19(11):900-909.
23. Hayat SA, Patel B, Khattar RS, Malik RA. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clin Sci*. 2004;107(6):539-557.
24. Oakley I, Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: review of the literature. *AANA J*. 2011;79(6):473-479.
25. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology*. 1989;70(4):591-597.
26. Latson TW, Ashmore TH, Reinhart DJ, Klein KW, Giesecke AH. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology*. 1994;80(2):326-337.
27. Ko SH, Park SA, Cho JH, et al. Progression of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1832-1836.
28. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007;115:114-126.

29. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med.* 1980;92:308-311.
30. Razanskaite-Virbickiene D, Danyte E, Mockeviciene G, Dobrovolskiene R, Verkauskiene R, Zalinkevicius R. Can coefficient of variation of time-domain analysis be valuable for detecting cardiovascular autonomic neuropathy in young patients with type 1 diabetes: a case control study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):34.
31. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation.* 1994;90:1826-1831.
32. [No authors listed]. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC): design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care.* 1999;22(1):99-111.
33. Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miloradovic V, et al. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2016;53(5):737-744.
34. Messmer EM, Schmid-Tannwald C, Zapp D, Kampik A. In vivo confocal microscopy of corneal small fiber damage in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(9):1307-1312.
35. Maddaloni E, Sabatino F, Del Toro R, et al. In vivo corneal confocal microscopy as a novel non-invasive tool to investigate cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2014;32: 262-266.
36. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.*, 2010;107(9):1058-1070.
37. Nyiraty S, Pesei F, Orosz A, Coluzzi S, Vági O, Lengyel C, Ábrahám G, Frontoni S, Kempler P, Várkonyi T. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Glucose Variability in Patients With Type 1 Diabetes: Is There an Association? *Front. Endocrinol.*, 2018
38. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016;59(11):2298-2307
39. Cameron NE, Cotter MA. Effects of protein kinase Cbeta inhibition on neurovascular dysfunction in diabetic rats: interaction with oxidative stress and essential fatty acid dysmetabolism. *Diabetes Metab Res.* 2002; 315-323.
40. Robert D. Hoeldtke. Nitrosative stress in early Type 1 diabetes. *Clinical Autonomic Research.* 2003.
41. Ishii H, Koya D, King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complications in diabetes mellitus. *J Mol Med.* 2000; 21-31.
42. Hatfield J. Advanced glycation end-products (AGEs) in hyperglycemic patients. *J Young Invest.* 2005.
43. Goh SY, Cooper ME. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1143-1152.
44. Skärstrand H, Dahlin LB, Lernmark A, Vaziri-Sani F. Neuropeptide Y -autoantibodies in patients with long-term type 1 and type 2 diabetes and neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2013;27(6):609-617.
45. Zanone MM, Raviolo A, Coppo E, et al. Association of autoimmunity to autonomic nervous structures with nerve function in patients with type 1 diabetes: a 16-year prospective study. *Diabetes Care.* 2014;37(4):1108-1115.
46. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig.* 2013; 4(1):4-18.
47. Theilade S, Lyngbaek S, Hansen TW, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are elevated and associated with complications in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med.* 2015; 277(3):362-371.
48. Janovsky CC, Rolim LC, De Sá JR, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to sleep apnea in young and lean type 1 diabetes mellitus patients. *Front Endocrinol.* 2014;5:119.
49. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(5):434-441.
50. Politi C, Ciccacci C, D'Amato C, Novelli G, Borgiani P, Spallone V. Recent advances in exploring the genetic susceptibility to diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;120:198-208.
51. Ciccacci C, Morganti R, Di Fusco D, et al. Common polymorphisms in MIR146a, MIR128a and MIR27a genes contribute to neuropathy susceptibility in type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2014;51(4):663-671
52. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2005;48(1):164-171.
53. Tannus LR, Drummond KR, Clemente EL, da Matta MF, Gomes MB. Predictors of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:191.
54. Charles M, Fleischer J, Witte DR, et al. Impact of early detection and treatment of diabetes on the 6-year prevalence of cardiac autonomic neuropathy in people with screen-detected diabetes: ADDITION Denmark, a cluster-randomised study. *Diabetologia.* 2013;56(1):101-108.

55. Chung JO, Park SY, Cho DH, Chung DJ, Chung MY. Anemia, bilirubin, and cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(15):e6586.
56. Tahrani AA, Altaf QA, Piya MK, Barnett AH. Peripheral and autonomic neuropathy in South Asians and white Caucasians with type 2 diabetes mellitus: possible explanations for epidemiological differences. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1273789.
57. Howorka K, Pumpřla J, Haber P, Koller-Strametz J, Mondrzyk J, Schabmann A. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res*. 1997;34(1):206-214.
58. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2005;90(10):5896-5903.
59. Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, et al. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2006;29:914-919.
60. [No authors listed]. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998;41(4):416-423.
61. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation.*, 2009;119(22):2886-2893.
62. Ceriello A, Esposito K, Ihnat M, Thorpe J, Giugliano D. Long-term glycemic control influences the long-lasting effect of hyperglycemia on endothelial function in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2751-2756.
63. Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, et al. Effects of the Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Vildagliptin on Incretin Hormones, Islet Function, and Postprandial Glycemia in Subjects With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care*. 2008;31:30-35.
64. Kurtzhals P, Heise T, Strauss HM, Böttcher SG, Granhall C, Haahr H, et al. Multi-hexamer formation is the underlying basis for the ultra-long glucose-lowering effect of insulin degludec. *Diabetologia*, 2011.
65. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2005;90(10):5903-5905.
66. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients: a 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie*. *Diabetes Care*. 1997;20(3):369-73.
67. Manzella D, Barbieri M, Ragno E, Paolisso G. Chronic administration of pharmacologic doses of vitamin E improves the cardiac autonomic nervous system in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(6):1052-1057.
68. Pop-Busui R, Stevens MJ, Raffel DM, et al. Effects of triple antioxidant therapy on measures of cardiovascular autonomic neuropathy and on myocardial blood flow in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2013;56(8):1835-1844.
69. Johnson BF, Nesto RW, Pfeifer MA, et al. Cardiac abnormalities in diabetic patients with neuropathy: effects of aldose reductase inhibitor administration. *Diabetes Care*. 2004;27(2):448-454
70. Athyros VG, Didangelos TP, Karamitsos DT, Papageorgiou AA, Boudoulas H, Kontopoulos AG. Long-term effect of converting enzyme inhibition on circadian sympathetic and parasympathetic modulation in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Acta Cardiol*. 1998;53(4):201-209.
71. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-962.
72. Ziegler D, Low PA, Freeman R, Tritschler H, Vinik AI. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with  $\alpha$ -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diabetes Complications*. 2016;30(2):350-356.
73. Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. *Circulation*. 1999;99(20):2658-2664.
74. Ebbelohj E, Poulsen PL, Hansen KW, Knudsen ST, Mølgaard H, Mogensen CE. Effects on heart rate variability of metoprolol supplementary to ongoing ACE-inhibitor treatment in type I diabetic patients with abnormal albuminuria. *Diabetologia*. 2002;45:965-975.
75. Lampert R, Ickovics JR, Viscoli CJ, Horwitz RI, Lee FA. Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Am J Cardiol*. 2003;91:137-142.
76. Balcioglu AS, Mudderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2015;6:80-91.

77. Deluca AJ, Kaplan S, Aronow WS, et al. Comparison of prevalence of unrecognized myocardial infarction and of silent myocardial ischemia detected by a treadmill exercise sestamibi stress test in patients with versus without diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2006;98:1045-1046.

#### ТҮЖЫРЫМ

**И.С. Нурахмедова**

*С.Ж.Асфендияров ат. Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан*

#### **ДИАБЕТТӘК ЖҮРЕКТІҢ АВТОНОМДЫ НЕЙРОПАТИЯҒЫ СИНУС ТҮЙІНІҢ МОРФОЛОГИЯ МЕН ЕРЕКШЕЛІГІ БҰЗЫЛЫСЫ (әдебиетке шолу жасау)**

Қант диабеті кезінде пайда болатын диабеттік ретинопатия, нефропатия және нейропатия асқынулармен қатар вегетативті жүйке жүйесінің зақымдануы - жүректің автономды нейропатия жиі дамиды. Бұл асқыну жүректің жұмысы мен қан тамырларының тонусын реттейді және синус түйіндерінде және нервтерде метаболикалық бұзылулардан туындайды.

Осы асқынудың дамуындағы ең маңызды факторлар созылмалы гипергликемия және гликемияның өзгермелілігі болып табылады. Осы асқынуларды анықтау үшін Юингтың бес кардиоваскулярлық тесті қолданылады. Бұдан басқа, синус түйінінің бұзылуы ЭКГ-ның күнделікті бақылауына сәйкес жүректің жиілігінің өзгермелілігінің өзгеруімен көрсетіледі. Бұл асқынудың болуы болжамды жағымсыз кылып және өлім қаупінің жоғарылатсада, көбіне кардиалды автономды нейропатия диагнозы уақытында қойылмай қалады.

**Кілт сөздер:** қант диабеті, жүректің автономды нейропатия, жүрекке жиіліктің ауытқуы, гликемияның ауытқуы.

#### SUMMARY

**I.S. Nurakhmedova**

*Kazak National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty c., Kazakhstan*

#### **DISTURBANCE OF MORPHOLOGY AND FUNCTION OF SINOATRIAL NODE IN DIABETIC CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY (literature review)**

General diabetic complications are diabetic retinopathy, nephropathy, and peripheral neuropathy patients. In addition to this, patients often may have another complications - the autonomic nervous system. In particular - cardiac autonomic neuropathy. This complication is caused by metabolic disorders in the sinus node and nerves that regulate the work of the heart and the tone of the blood vessels.

Fundamental factors in the development of cardiac autonomic neuropathy are chronic hyperglycemia and variability of glycemia. In order to identify this complications, five Ewing cardiovascular tests are used. Besides, the disturbance of the sinus node is indicated by changes in the variability of the heart rate according to the daily monitoring of the ECG. Often cardiac autonomic neuropathy remains undiagnosed, although the presence of this complication is prognostically unfavorable and associated with a high risk of death.

**Key words:** diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, heart rate variability, variability of glycemia.

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

МРНТИ 76.29.45  
УДК 616.12-008.614.881

**Жантеев М.Е., Орманов А.Н., Маймаков А.Т., Катбаев С.А., Мауленов Ж.О.**  
Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Қазақстан Республикасы, Шымкент қаласы  
Қалалық онкологиялық орталық, Қазақстан Республикасы, Шымкент қаласы

### **ЖҮРЕК ӨКПЕ РЕАНИМАЦИЯЛЫҚ ӘРЕКЕТТЕРІНІҢ 25 МИН КЛИНИКАЛЫҚ ӨЛІМНЕН KEЙІНГІ НӘТИЖЕЛІЛІГІ (клиникалық жағдай)**

#### **ТҮЙІН**

Мақалада Шымкент қаласының онкологиялық орталығының хирургиялық бөлімшесінде ем қабылдап, ота жасалған науқаста операция үстінде жүрек қызметінің тоқтап, реанимациялық іс әрекеттер нәтижесінде арадан 25 мин өткенде қайта іске қосылғандығы туралы баяндалған. Операция толық эндотрахеальды наркоз аясында жасалған, ота басталғаннан 95 мин өткенде (науқаста жабысқақ ауруы болуына байланысты техникалық қиындықтар кездесті) клиникалық өлім анықталып, реанимациялық әрекеттер басталған.

**Кілт сөздер:** клиникалық өлім, қалалық онкологиялық орталық, операция, жүрек өкпелік реанимация, наркоз, жабысқақ ауруы

**Өзектілігі:** Клиникалық өлім деген адамдар арасында сирек болса да кездесіп отыратын жағдай. Ол нағыз өлім мен өмір арасындағы қысқа уақытты, ауыспалы, қайтымды терминальды кезең. Клиникалық өлім кезінде организмде барлық өмірлік маңызды ағзалардың қызметі уақытшы тоқтайды, орталық жүйке жүйесі (бас миы) әрекеті қожырап, сыртқы ортамен байланыс үзіледі. Сыртқы көрінісі бойынша дене өлген, толық анабиозға кетеді деген сөз. Ешқандай тіршілік белгісі жоқ, тітіркенулерге биологиялық жауап болмайды. Тек клеткаларда анаэробты зат алмасу жалғаса береді, ол да қысқа уақытқа әр түрлі жағдайға байланысты 5-10 мин қана. Одан асқан жағдайда бас миында қайтымсыз өзгерістер туындайды да алдымен гипоксияға сезімтал бас миы өледі де, сонан соң біртіндеп, басқа тіндер де биологиялық өлімге ұшырайды.

Олар туралы әр түрлі ғылыми мақалалар, ғылыми ізденіс жұмыстары мен алып қашпа әңгімелер де жетерлік.

Әдеби берілімдерге назар аударсақ:

Клиникалық өлімге алғаш назар аударып, арнайы термин (клиникалық өлім) енгізіп, алғаш ғылыми ғылыми тұрғыда зерттеулер бастаған америкалық дәрігер, психолог Реймонд Моуди болды. Ол өз зерттеулері (бақылау) нәтижесін тұжырымдап, 1976 ж. «Өлімнен кейінгі өмір» атты публицистикалық кітап жазып шықты. Өз жұмысында Моуди «клиникалық өлімде» болып, қайта қалыпқа келген адамдардың сол кездегі соматикалық, психикалық жай күйі жақсы сипатталады[1].

Осындай ғылыми тұрғыдағы зерттеулерді Ресей реаниматология мектебінің негізін қалаушы академик В.А. Неговский де жүргізді. Зерттеулері нәтижесін қорытындылай келе ол «клиникалық өлім» кезінде адамда сыртқы ортамен ешқандай байланыс болмайтынын, ақпарат алу қабілеті мүлдем тоқтап, бас ми қыртысының толық үнсіздікте болатынын айтқан. Америкалық дәрігер Е.Роудин мен ресейлік дәрігер реаниматолог Н. Губин де осыған ұқсас пікір білдірген[2].

Ресейлік дәрігер Полушин Ю.С. де 2004 ж жарық көрген «Руководство по анестезиологии и реаниматологии» атты еңбегінде клиникалық өлім туралы жазған[3]. Клиникалық өлімге алып келетін факторлар, нәтижесінде организмде туындайтын патофизиологиялық өзгерістер мен ауытқулар туралы оның сырт көрінісін жақсы суреттеген. Сонымен қатар алғашқы және дәрігерлік көмек түрлері мен тәртібін баяндаған.

Испаниялық дәрігер [Healthy Walla](#) барселоналық 34 жастағы әйел Одри Марш тың қатты аязды күні далада қалып қойып, суықтан тыныс алу мен жүрек қызметінің тоқтап қалғандығы туралы ақпарат берген[4]. Онда клиникалық өлімде (суықтан дене температурасы 18 С түсіп кеткен) болған әйелдің арадан 6 сағ өткеннен соң реанимациялық әрекеттер нәтижесінде жүрек, тыныс алу жүйесі қалып қа келіп, есін жиғаны туралы жазылған. Автор клиникалық өлімге себеп болған суық оның 6 сағ ішінде толық биологиялық өлімге ұласпауының да негізгі себебі (метаболизмнің баяулауы) болғанын айтқан.

Усенко Л.В. әріптестерімен 2011 ж дайындаған «Сердечно-легочная и церебральная реанимация» атты практикалық оқу құралында клиникалық өлімнің негізгі себептері, клиникалық көрінісі мен шұғыл көрсетілуі тиіс медициналық көмек шараларын келтірген. Реанимациялық көмекті барлық медициналық сала мамандары білуі тиіс екендігін айтқан[5].

Әдеби берілімдерді сараптай келе, халық арасында әр түрлі жарақаттар, қоршаған ортаның әсерлері т.б.да төтенше жағдайларда және клиникалық медицинада әр түрлі медициналық (араласулар) диагностикалық, емдік көмек беру кезінде осындай күрделі өзгерістер болуы сирек емес екендігіне көз жеткіздік. Клиникалық өлім себептерінің де алуан түрлі екендігін білдік.

**Жұмыс мақсаты:** Клиникалық өлім жағдайында дағдылы болып есептелген реанимациялық әрекеттің уақытын созудың кейде нәтижелі болатындығын дәлелдеу, және жүректің көк ет арқылы ашық массаждың нәтижелілігін дәріптеу.

**Жұмыс материалдары мен тәсілдері:** Жұмыс материалы ретінде клиникалық өлімге душар болып, жүрек өкпе реанимациялық әрекеттері арқасында қалыпқа келген науқас жағдайы алында. Жағдай Шымкент қалалық онкологиялық орталықта да орын алды. Бауыр ісігі диагнозымен ота жасалу үстінде жүрек соғысы тоқтап, клиникалық өлімге душар болған науқас жүрегі арадан 25 мин өткенде ғана қайта соға бастады.

Толығырақ: Науқас әйел С. 72 жас ауруханға түскен кездегі диагнозы:

Бауыр сол бөлігінің обыры. T4NxM0. St III. II клиникалық топ. **Қосалқы диагноз:** III дәрежелі артериалды гипертензия. Риск III. ЖЖФС I. Созылмалы билиарлы тәуелді панкреатит, толық емес ремиссия. Созылмалы тубулоинтерстициалды нефрит, белсенді емес фаза. Бүйректер қуыстанулары. Клиникалық өлімнен кейінгі жағдай.

**Өмір анамнезі:** Өсіп-дамуында ерекшеліктер жоқ. Туберкулезбен, вирусты гепатитпен, венерологиялық аурулармен ауырмаған. Гемотрансфузия қабылдамаған. Ампициллинге аллергиясы бар. Бұған дейін бірнеше рет оталар жасалынған: 1998 ж. “Эндобейнелапароскопиялық холецистэктомия”, “Лапаротомия, Ру ілмегінде холедохэнтероанас-томоз”, 2002 ж. отадан кейінгі вентралды жарық бойынша, 2006 ж. жабыспалы ішек өтімсіздігі бойынша, 2011 ж. көкеттің өңештік саңылауының жарығы бойынша оталар жасалынған. Терапевте артериалды гипертония бойынша диспансерлік тіркеуде тұр.

Лабораториялық зерттеу нәтижелері қалыпты деңгей шегінде.

Отаалды дайындықтан кейін науқасқа 30.10.2019 ж. 10.00-13.10 сағ. “Лапаротомия, жабыспаларды ажырату, бауыр сол бөлігінің цитопункциясы, құрсақ қуысының дренаждалуы” отасы жасалынды. Ота интубациялық, миорелаксация аясында жасалынды. Құрсақ қуысы ағзаларына бұған дейін бірнеше рет ота жасалуына (жабысқақтардың көп болуы салдарынан) байланысты бауырға дейін жету техникалық қиындықтармен ұзақ уақытта жүзеге асты. Нәтижесінде отаның бауырға жету барысында, (95 мин) жасанды тыныс алумен эндотрахеальды наркоз аясында науқастың қан қысымы күрт төмендеп, жүрек соғуы тоқтады. Перифериялық қан тамырларымен қатар, құрсақ аортасы және пальпаторлы жүрек соғысы білінбеді. Монитордағы жүрек биотогы сызығы бір деңгейде.

Науқас клиникалық өлім жағдайына түсті.

**Жұмыс нәтижесі:** Операция тоқтатылып, шұғыл жүрек реанимациясы басталды. Бастапқыда тікелей емес массаж, төс сыртынан үздіксіз жасалынды. Талапқа сай бұғана асты венасына, операция алдында қойылған катетер арқылы қажет дәрі, дәрмектер ендірілді

Кардиоэлектрордефибрилятор арқылы арасын 5 мин үзіп 3 рет дефибриляция жасалды.

Нәтижесі теріс, жүрек қызметі қалпына келе қоймаған. Әрекеттердің барлығы оттегі қосылған, аппаратты жасанды тыныс алу мен тікелей емес жүрек массажы аясында жасалып жатқан. Реанимациялық топтың әрекетінің нәтижесіз болуынан операция залына жиналған дәрігерлердің үміті азайып, реанимациялық әрекетті тоқтату жөнінде ұсыныстар түсе бастады. Соңғы талпыныс қарбаластың 23 мин да жүрек массаждын бимануальды, бір қол төс етегінен екінші қолмен құрсақ көк еті арқылы жүректі сығымдау арқылы жалғастырылды. Осы тәсілмен жұмыс жасағаннан соң ғана жүректің оқта – текте бір соғып, жұмыс істей бастағаны білінді. Ол арнайы мониторда көрініс тапса, құрсақ аортасы арқылы пульстің пайда болғаны білініп тұрды. Біртіндеп жүректің қызметі дұрыстала келе реанимациялық әрекеттің 25 минутында толық қалыпқа келді, қан қысымы да операцияға дейінгі межеге жетті. Науқас терісінің түсі дұрысталып, көрінетін кілегей қабаты қалыпты түске енді. Көз қарашығы біршама кеңіген қалыпта. Жүрек қызметінің медикаментозды сақталуы және жасанды аппаратты тыныс жалғастырыла берді. 10 мин үзілістен кейін ота жалғасын тапты. Интраоперациялық консилиум, операция үстінде өрбіген клиникалық өлім жағдайын және науқастың басқа да ілеспелі ауруларын ескере отырып, оталық ем бауыр ісігінің цитопункциясымен шектеуді жөн деп тапты. Бауырдан биопсиялық материал алынып, құрсақ қуысы қабатталып тігілді. Құрсақ қуысына бауыр астына және бүйірлік каналға дренаж түтіктері қалдырылды. Асептикалық таңғышпен ота аяқталды.

Наркоздан ояну екі сағаттан кейін. Екі тәуліктен соң науқас палатаға ауыстырылды. Түтіктер 4-5-ші тәуліктерде алынып тасталды, тігістері 10 тәулікте алынып, үйіне екі аптадан соң шығарылды.

Цитология №5619-2: материал шыныға қалың қабатпен салынған. Жағындыларда кілең қан элементтері, жасушалар анық көрінбейді және олардың табиғаты туралы айту мүмкін емес.



PS. Есін жиғаннан кейін сұрастыру барысында, науқас клиникалық өлім кезеңінде оған ешқандай дауыстық немесе көріністер әсер етпегендігін айтты. Яғни ешнәрсе сезбеген, көрмеген.

**Қорытынды және ұсыныстар:** мақала нәтижесін қорыта келе, анықталғаны:

операция үстінде толық наркоз аясында да клиникалық өлім туындау қаупі барлық уақытта бар.

Клиникалық өлім кезінде реанимациялық әрекеттер комплексті болуы жақсы нәтиже беретіндігі дәлелденді, жасанды аппаратты тыныс алу, жүрек массажымен жалғастырылуы керек.

Тиісінше медикаментозды және деффибрилляторлы демеу қажет.

Жүрек уқалау (массажын) көк ет арқылы бимануальды жалғастыру тікелей емес массажға қарағанда жақсы нәтиже береді.

Реанимациялық әрекет уақытын максимальды (адекватты) созу ұсынылады

#### Әдебиеттер

1. Жизнь после жизни. Рэймонд Муди. – Лениздат – 1991.
2. Неговский В.А. Клиническая смерть глазами реаниматолога//Человек. - М., 1991
3. Полушин Ю.С. Руководство по анестезиологии и реаниматологии, 2004.
4. <https://healthy.walla.co.il/item/3328232> *Healthy Walla*
5. Усенко Л.В., Царев А.В., Кобеляцкий Ю.Ю. Сердечно-легочная и церебральная реанимация. - 2011.

#### Резюме:

**М.Е. Жантеев, А.Н. Орманов, А.Т. Маймаков, Сатимов М.Ж., Мауленов Ж.О.**

Южно-Казахстанская медицинская академия, г.Шымкент, Казахстан.

Городской онкологический центр, г.Шымкент, Казахстан.

### РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНЫХ РЕАНИМАЦИОННЫХ ДЕЙСТВИЙ ПОСЛЕ 25 МИН КЛИНИЧЕСКОЙ СМЕРТИ (КЛИНИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ)

В статье изложен случай клинической смерти у больной которой перенесла операцию по поводу опухоли печени в городском онкологическом центре г. Шымкент. Остановка деятельности сердца наступила на фоне интубационного с миорелаксацией наркоза. Реанимационные мероприятия продолжались 25 мин и дали положительный результаты. Сердечная деятельность восстановилось, больная выписана домой.

**Ключевые слова:** клиническая смерть, городской онкологический центр, операция, сердечно легочная реанимация, наркоз, спаячная болезнь.

#### Summary:

**M. Zhanteyev, A.Ormanov, A. Maimakov, M.Satimov, Zh. Maulenov**

South Kazakhstan medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

City cancer center. Shymkent, Kazakhstan.

### EFFECTIVENESS OF CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AFTER 25 MINUTES OF CLINICAL DEATH (CLINICAL SITUATION)

The article describes the case of clinical death in a patient who underwent surgery for a liver tumor in the city oncological center in Shymkent. Cardiac arrest occurred against the background of intubation with muscle relaxation anesthesia. Resuscitation activities lasted 25 minutes and gave a positive result. Cardiac activity recovered, the patient was discharged home.

**Keywords:** clinical death, city oncology center, surgery, cardiopulmonary resuscitation, anesthesia, adhesive disease

МРНТИ 76.29.39  
Удк: 616.23:614.253

**Жантеев М.Е., Кулакеев О.К., Онгарбаев Е.К., Исмаилов С.Т., Калдыбеков Р.Б.**  
Южно Казахстанская медицинская академия, г.Шымкент, Республика Казахстан  
Городской онкологический центр, г. Шымкент, Республика Казахстан

## **ЯТРОГЕННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ТРАХЕИ ИНТУБАЦИОННОЙ ТРУБКОЙ (случай из практики)**

### **Резюме**

Повреждение гортани и трахеи во время интубации является одним из важных и грозных осложнений в современной медицине. Поэтому в плане профилактики и адекватного лечения возрастают требования к квалификации врачей, их теоретическим знаниям и практической подготовке в настояренности данного осложнения. Своевременная, адекватная трактовка клинических проявлений и правильная диагностика осложнений, своевременная госпитализация в профильное отделение и эффективное лечение обеспечивают хорошие положительные результаты. Данные манипуляции будут эффективными при участии квалифицированных специалистов, при хорошем техническом оснащении приборами и аппаратурой операционного блока и при правильном выборе тактики лечения посттравматического повреждения трахеи

**Ключевые слова:** ятрогенное, повреждение трахеи, интубация, эндотрахеальная трубка, манжеты.

Одним из ятрогенных осложнений связанной с интубацией является травма (разрыв, отслоение слизистой и т.д.) трахеальной стенки. Многие ученые изучающие данное осложнение считают ее казуистическим, тем не менее жизнеугрожающим. По этому то до сих пор нет четких материалов о изучении и данных о частоте осложнения. Многие литературные данные в основном представляют случаи из практики, а не механизм развития осложнений и клинические проявления вследствие различных теоретических умозаключений или краткосрочных наблюдений[1].

На сегодняшний день одним из самых больших наблюдений и описаний, посвященным разрыву трахеи являются труды российских ученых. Например, А.Н. Погодина с соавт. описывают 23 случая постинтубационного разрыва трахеи, пациенты которых лечились в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в 2008 г.[2]

В своей статье М.Б. Гуля, И.П. Радчук, «Ятрогенные повреждения трахеи» описывают 5 клинических случаев повреждения трахеи вследствие интубации с их анализом. Дают рекомендации по предупреждению рассмотренных осложнений. Все 5 больных женского пола в возрастной группе от 50 до 60 лет. И все больные имеют онкологический диагноз[3].

По данным разных авторов во время интубации трахеальные стенки разрываются с частотой от 0,05% до 29% в зависимости от экстренности интубации [4].

О больших группах пациентов с постинтубационным разрывом трахеи дает англоязычная литература. Например Alassal Ma, с соавторами описывают 78 случаев травматических повреждения трахеи при интубации: [4, 6, 9].

Причины травм трахеи во время интубации разные; это может быть из за грубой интубации, неправильного выбора толщины интубационной трубки, неоднократные, грубые попытки интубировать, применение длинных, выступающих из за трубки стилетов, иногда избыточное раздувание фиксирующей манжетки[1, 2, 5, 6].

Способствующими факторами развития этого осложнения являются перенесенные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких (хобл), пациенты ранее принявшие лучевую терапию или стероидные препараты, с ожирением и больные страдающие трахеомалацией[6, 7, 8].

Учитывая редкость и ятрогенный характер данной патологии, приводим пример клинического случая из собственного наблюдения.

Больная И.Е. 58 лет, учительница, находилась на плановом лечении в ГОЦ г. Шымкент с 10.12.2019 г. По 27.12.2019 г. № истории болезни 6762.

Поступила в онко центр с жалобами на образование левой молочной железы. Прошла маммографию по скринингу. УЗИ молочных желез и РЛУ от 29.10.2019г- в ННК у ареолы левой молочной железы виз-ся гипоехогенные образования разм 4,0\*3,5, и 7,0\*5,5 с перинодулярным кровотоком, ВВК у ареолы гипоехогенное

размерами 7,5\*4,0 мм с перинодулярным кровотоком. Зак: образования левой молочной железы. Suspicio neo. Сделана трепанобиопсия образования.

Гистологическое заключение №15667-68 от 25.11.2019г-в биоптате ткань м/ж. бду.

Цитологическое заключение образования правой молочной железы №5928/2 от 19.11.2019г - на фоне элементов крови клетки уплощенного эпителия без признаков атипии.

По решению МДГ №2674 от 09.12.2019г-рек-но: Широкая секторальная резекция левой молочной железы с экспресс биопсией. Госпитализирована на оперативное лечение.

**Анамнез жизни:** гинекологический анамнез: без особенностей. Вредных привычек: курение, алкоголизма нет.

Объективный статус в пределах возрастной нормы, со стороны органов дыхания и сердечной деятельности заметных изменений нет, чдд 20 в 1 мин. чсс 77 уд. в 1 мин. Ад 120/80 мм.рт.ст.

Данные клинико-лабораторных и инструментальных исследований в пределах нормы.

**Лечение:** 11.12.19 г. произведена операция: широкая секторальная резекция молочной железы слева с экспресс гистологией. Оперирована под эндотрахеальным общим наркозом, длительность операции 45 мин (11:15-12:00)

В послеоперационном периоде пациентка находилась в отд ОРИТ. и в 16:00 переведена в отд маммологии. После перевода спустя 40-45 мин. Пациентка стала жаловаться на першение в горле, затрудненное дыхание, развилась подкожная эмфизема верхней части грудной клетки, шеи и лица. Экстренно сделана КТ органов грудной клетки. При анализе полученных изображении в клетчатке средостения, шеи и лица отмечается накопление свободных газов. На границе шейного и грудного отделов трахеи отмечается нарушение целостности задней стенки шириной 3,5 мм, протяженностью 28,5 мм. В верхней доле правого легкого отмечается очаг округлой формы размером 0,9x0,8 см. с четким контуром плотностью +6,0 НУ. Сердце и грудной отдел аорты без особенностей. Дополнительных образований и увеличенных лимфоузлов в средостении и конях легких не выявлены.

Заключение: пневмомедиастинум. Подкожная эмфизема шеи и лица. Перфорация задней стенки трахеи. Очаг верхней доли правого легкого.

Созван консилиум. По решению консилиума: произведена интубация трахеи ниже травмы под контролем ФБС. 11.12.19 г сделана операция (время операции 21:10-21:45).

Шейная медиастинотомия. Дренирование заднего средостения по Разумовскому. Тампонирование заднего средостения. Продленный ИВЛ. Пациентка находилась в ОРИТ до 19.12.2019 г под активным наблюдением. Получала антибиотикотерапию, инфузионная терапия, антикоагулянты, симптоматическое лечение. Повторная КТ органов грудной клетки и средостения 23.12.2019 г – заключение: на контрольном обследовании органов грудной клетки нарушение целостности задней стенки трахеи отсутствует. Эмфизема средостения, подкожная эмфизема грудной стенки, шеи и в/3 плеча сохранена с уменьшением объема воздуха. Отмечается положительная динамика. Лабораторные данные в пределах нормы.

Status localis: шов чистый, спокойный. Обработан. Асептическая повязка.

Больная выписалась в удовлетворительном состоянии, под наблюдение участкового врача. Рана зажила первичным натяжением.

Клинический диагноз при выписке: фиброаденома левой молочной железы. Состояние после операции широкая секторальная резекция молочной железы слева.

Осложнения: перфорация задней стенки в/3 трахеи. Пневмомедиастинеум. Подкожная эмфизема. Состояние после операции шейной медиастинотомии. Дренирование заднего средостения по Разумовскому.

Сопутствующий диагноз: Хр холецистит, хр панкреатит.

**Выводы:** Учитывая данных литературного обзора и клинических наблюдения можно делать такие выводы:

Осложнения в виде повреждении трахей (перфорации, расслоения, разрывы и.т.д.) при интубации трахеи не так уж редки.

В практике у пациентов до операции часто не учитываются факторы риска повреждения трахеи (заболевания трахеи, трахеомалация, эмфизема легких, хроническая обструктивная болезнь легких (хобл), пациенты ранее принявшие лучевую терапию или стероидные препараты, ожирение и т.д.).

Среди ученых до сих пор отсутствует единого мнения относительно тактики лечения и ведения больных с постинтубационным повреждением трахеи.

Одни авторы придерживаются консервативной тактики ведения с длительной интубацией трахеи (не менее до 10 сут.) с последующим назначением антибактериальной терапии, иммунокоррекции, далее тщатель-

ный мониторинг общего состояния больного, данных со стороны средостения, плевральных полостей, легких[2,6, 9].

Другая половина авторов дают предпочтение хирургической тактики лечения разрывов трахеи. Они рекомендуют открытую операцию через боковую торакотомию, ушивание разрыва с обязательным укреплением линию швов аутоканью, иногда ксеноперикардом[5,8,10].

Некоторые исследователи рекомендуют применение эндоскопических методик в лечении таких больных, подчеркивая преимущества максимальной безопасностью, идеальной переносимостью и возможность использования у любого пациента, даже у больных находящегося в крайне тяжелом состоянии[5,9,11].

**Рекомендации:**

Тщательный сбор анамнеза для уточнения риска осложнений во время интубации трахеи.

Для больных с группы риска дополнительно ввести ФБС до операции.

Непосредственно перед манипуляцией кончик интубационных трубок смазывать гидрофильной мазью.

Как альтернативный вариант к больным с повышенным риском разрыва трахеи при интубации.

применить эпидуральную анестезию (грудной отдел позвоночника).

**Список литературы**

1. Варганова н.а. Ятрогенные повреждения трахеи в практике анестезиолога. Медицина неотложных состояний. 2013;7:150-152.
2. Погодина а.н., николаева е.б., болдина д.а. диагностика и лечение механических повреждений трахеи.2008;185-187.
3. М.Б.Гуля, И.П. Радчук. «Ятрогенные повреждения трахеи» Образовательный форум «ошибки, опасности и осложнения в анестезиологии и реаниматологии» 17-18 февраль 2017 г. Москва
4. Зенгер В.Г. Хирургия повреждений гортани и трахеи. М.: Медкнига; 2007.
5. Базаров Д. В. с соавт "Разрыв трахеи интубационной трубкой при эндоваскулярной имплантации аортального клапана» //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017;(7): 54-58
6. Alassal ma, Ibrahim bm, Elsadeck n. Traumatic intrathoracic tracheobronchial injuries: a study of 78 cases. Asian cardiovasc thorac ann. 2014;22(7):816-823.
7. Carretta A, Melloni G, Bandiera A, Negri G, Voci C, Zannini P. Conservative and surgical treatment of acute posttraumatic tracheobronchial injuries. World j surg. 2011;35(11):2568-2574. <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1227-z>
8. Leinung S, Mobius C, Hofmann Hs, et al. Iatrogenic tracheobronchial ruptures — treatment and outcomes. Interact cardiovasc thorac surg. 2006;5(3):303-306. <https://doi.org/10.1510/icvts.2005.117242>
9. Lee Sk, Kim Dh, lee Sk, Kim Yd, Cho Js. Does surgical repair still have a role for iatrogenic tracheobronchial rupture? Clinical analysis of a thoracic surgeon's opinion. Ann thorac cardiovasc surg. 2016;22(6):348-353. <https://doi.org/10.5761/atcs.oa.16-00189>
10. Ovári A, Just T, Dommerich S, Hingst V, Böttcher A, Schuldt T, Guder E, Mencke T, pau hw. Conservative management of post-intubation tracheal tears-report of three cases. J thorac dis. 2014;6(6):85-91. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.30>
11. Tazi-Mezalek R, Musani Ai, Laroumagne S, Astoul Pj, D'journo Xb, Thomas Pa, Dutau H. Airway stenting in the management of iatrogenic tracheal injuries: 10-year experience. Respirology. 2016;21(8):1452-1458.

**Summary**

**Zhanteyev M., Kulakeyev O., Ongarbayev E., Ismailov, S., Kaldybekov R.**

South Kazakhstan medical Academy. Shymkent. Kazakhstan

City cancer center. Shymkent. Kazakhstan

**IATROGENIC DAMAGE TO THE TRACHEA BY AN INTUBATION TUBE (CASE STUDY)**

Damage to the larynx and trachea during intubation is one of the most important and dangerous complications in modern medicine. Therefore, in terms of prevention and adequate treatment increases the requirements for the qualification of doctors, their theoretical knowledge and practical training in the alertness of this complication. Timely, adequate treatment of clinical manifestations and correct diagnosis of complications, timely hospitalization of the specialized Department and effective treatment provides good positive results. These manipulations will be effective with the participation of qualified specialists, good technical equipment with devices and equipment of the operating unit and with the correct choice of tactics for the treatment of post-traumatic tracheal damage

**Key words:** iatrogenic, tracheal injury, intubation, endotracheal tube, cuffs.

**Түйіндеме**

**М.Е. Жантаев, О.К. Құлақеев, Е.К. Оңғарбаев, С.Т. Исмаилов, Қалдыбеков Р.Б.**

Оңтүстік Қазақстан медициналық академиясы, Шымкент, Қазақстан

Қалалық онкологиялық орталық, Шымкент, Қазақстан

**ИНТУБАЦИЯЛЫҚ ТҮТІКПЕН ТРАХЕЯНЫҢ ЯТРОГЕНДІ ЗАҚЫМДАНУЫ (ПРАКТИКАДАН  
ЖАҒДАЙ)**

Интубация кезінде көмей мен трахеяның зақымдануы қазіргі медицинадағы маңызды және қауіпті асқынулардың бірі болып табылады. Сондықтан асқынудың алдын алу және адекватты емдеу жоспарында дәрігерлердің біліктілігіне, олардың теориялық біліміне және осы асқынуды болдырмауда практикалық дайындығына қойылатын талаптар жоғары. Клиникалық көріністерді уақтылы, дұрыс анықтай алу, және асқынуды дұрыс бағалап, бейінді бөлімшеге дер кезінде емдеуге жатқызу және тиімді емдеу оң нәтижелерді қамтамасыз етеді. Манипуляциялар тиімділігі білікті мамандардың қатысуымен жүзеге асады және операциялық блоктың құралдарымен және қажет аппаратурасымен жабдықталуына, емдеу тактикасын дұрыс таңдауға байланысты болады

**Кілт сөздер:** ятрогенді, кеңірдек зақымдануы, интубация, эндотрахеальды түтікше, манжет.

**СОДЕРЖАНИЕ**

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

М.М. Сахипов ОСЛОЖНЕНИЯ В БЛИЖАЙШЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С ОЧАГОВЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ	3
М.М. Сахипов РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОЧАГОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ	9
Г.М. Еликбаев, М.М. Сахипов <sup>1</sup> , А.А.Тутаева ЛЕЧЕНИЕ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ	15
Б.Айтбайұлы ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ВАРИКОЦЕЛЕ	20
Б.Айтбайұлы АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛАПАРО- СКОПИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВАРИКОЦЕЛЕ	23
Г.С.Садықова, Э.К.Бекмурзаева, Х.Т.Қорғанбаева, Ж.Ж.Жакипбекова <sup>2</sup> , А.Ш.Шақен <sup>2</sup> ЖҮҚТІЛЕРДЕГІ ЭКСТРАГЕНИТАЛДІ ПАТОЛОГИЯЛАРДЫҢ КЕЗДЕСУ ЖІЛІГІ	26
<b>ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА</b>	30
С.К.Тулеметов МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ У ПОТОМСТВА КРЫС, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ И В УСЛОВИЯХ КОРРЕКЦИИ ГЕПАТИТА	
<b>ФАРМАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ</b>	
С.И. Мерзликин, Е.Г. Погосян, В.И. Степаненко АНАЛИЗ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ И ОТРАВЛЕНИЙ ВЕРТИНЕКСОМ	34
Л.А. Валеева, Г.Г. Давлятова, Ф.А. Халиуллин ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ «СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ» СОЕДИНЕНИЙ В РЯДУ ТИЕТАНИЛКСАНТИНОВ	38
Л.Ю. Томаровская, С.В. Баяржапова, С.А. Карпушина ИЗУЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АТОМОКСЕТИНА В ТКАНЯХ И ОРГАНАХ КРЫС	43
М.Ж. Аллаева, М.С. Юнусова, Х.М. Юнусова, М.Ш. Жалолитдинова ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ТАБЛЕТОК «ОРТОФ-5»	47
Орынбасар А.А., Шертаева К.Д., Умурзахова Г.Ж. РАЗРАБОТКА НАУЧНО-ОБОСНОВАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ЧИСЛЕННОСТИ ФАРМПЕРСОНАЛА И МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕЗОННОЙ ПОТРЕБНОСТИ В КАДРАХ	50
Орынбасар А.А., Шертаева К.Д., Утегенова Г.И. О РЕЗУЛЬТАТАХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТРУДОВОГО ПРОЦЕССА «ПЕРВОСТОЛЬНИКОВ» И ЗАВЕДУЮЩИХ РОЗНИЧНЫХ АПТЕК	55
Жунусов А.Ф., Шертаева К.Д., Сапакбай М.М., Утегенова Г.И. ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ СБЫТА ПРОДУКЦИИ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ С УЧЕТОМ ОТРАСЛЕВЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ РЫНКА	61
Өмірәлі М.Ә., Жанысбекова М.К. ТАЛЖАПЫРАҚТЫ ӨРЕМ (PHLOMIS SILICIFOLIA) ӨСІМДІГІНІҢ САНДЫҚ КӨРСЕТКІШІН АНЫҚТАУ	64
<b>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	68
И.С. Нурахмедова НАРУШЕНИЕ МОРФОЛОГИИ И ФУНКЦИИ СИНУСОВОГО УЗЛА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ (обзор литературы)	
<b>СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ</b>	
Жантеев М.Е., Орманов А.Н., Маймаков А.Т., Катбаев С.А., Мауленов Ж.О. ЖҮРЕК ӨКІПЕ РЕАНИМАЦИЯЛЫҚ ӨРЕКЕТТЕРІНІҢ 25 мин КЛИНИКАЛЫҚ ӨЛІМНЕН КЕЙІНГІ НӘТИЖЕЛІЛІГІ (клиникалық жағдай)	78
Жантеев М.Е., Кулакеев О.К., Онгарбаев Е.К., Исмаилов С.Т., Қалдыбеков Р.Б. ЯТРОГЕННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ТРАХЕИ ИНТУБАЦИОННОЙ ТРУБКОЙ (случай из практики)	81