7universum.com
UNIVERSUM:

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

UNIVERSUM: МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научный журнал
Издается ежемесячно с ноября 2013 года
Является печатной версией сетевого журнала
Universum: медицина и фармакология

Выпуск: 4(59)

Июнь 2019

Москва
2019

УДК 61
ББК 5
U55

Главный редактор:

Конорев Марат Русланович, д-р мед. наук;

Заместитель главного редактора:

Волков Владимир Петрович, канд. мед. наук;

Члены редакционной коллегии:

Архипова Людмила Юрьевна, канд. мед. наук;

Воротынцева Наталия Сергеевна, д-р мед. наук;

Выхристенко Людмила Ростиславна, д-р мед. наук;

Козьминых Елена Николаевна, д-р фарм. наук, канд. хим. наук;

Ларионов Максим Викторович, д-р биол. наук;

Лебединцева Елена Анатольевна, канд. мед. наук;

Немцов Леонид Михайлович, д-р. мед. наук.

U55 Universum: медицина и фармакология: научный журнал. – № 4(59). М.,
Изд. «МЦНО», 2019. – 32 с. – Электрон. версия печ. публ. –
<http://7universum.com/ru/med/archive/category/4-60>

ISSN (печ.версии): 2500-1256

ISSN (эл.версии): 2311-6129

DOI: 10.32743/UniMed.2019.59.4

Учредитель и издатель: ООО «МЦНО»

ББК 5

© ООО «МЦНО», 2019 г.

Содержание	
Клиническая медицина	4
Акушерство и гинекология	4
ПРОФИЛАКТИКА И НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА	4
Исаханов Марат Амантаевич	
Шарипова Меруерт Гарифуллаевна	
Манабаева Гульшат Кабдрахмановна	
Стоматология	12
ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ РЕПЛАНТИРОВАННЫХ ПО- СТОЯННЫХ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ АБУЛЬСИИ	12
Сериков Вадим Сергеевич	
Лосев Вадим Сергеевич	
Бафанова Кристина Владиславовна	
Фтизиатрия	15
АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАСКИНТЕСТА КАК МЕТОДА ВЕРИФИКАЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ	15
Козлова Анна Васильевна	
Лазарева Лия Владимировна	
Вальц Инна Александровна	
Фармацевтические науки	25
Технология получения лекарств	25
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА САФИНОЛОВОЙ МАЗИ	25
Назаров Голиб Абдишукурович	
Худайбердиев Маруф Арифович	
Салихов Шавкат Исмаилович	
Расулова Дурдона Нуржоновна	

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ****ПРОФИЛАКТИКА И НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА****Исаханов Марат Амантаевич**

магистрант кафедры перинатологии НАО «Медицинский университет Семей»,
Республика Казахстан, г. Семей
Email: serikovna_anar@mail.ru

Шарипова Меруерт Гарифуллаевна

докторант кафедры акушерства и гинекологии НАО «Медицинский университет Семей»,
Республика Казахстан, г. Семей

Манабаева Гульшат Кабдрахмановна

канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой перинатологии НАО «Медицинский университет Семей»,
Республика Казахстан, г. Семей

PREVENTION AND NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF FETAL HEMOLYTIC DISEASE**Marat Isachanov**

undergraduate of the department of perinatology, «Semey Medical University» non-commercial joint-stock company,
Semey city, Republic of Kazakhstan

Meruyert Sharipova

doctoral student of the department of obstetrics and gynecology,
«Semey Medical University» non-commercial joint-stock company,
Semey city, Republic of Kazakhstan

Gulshat Manabyeva

Phd, associated professor, head of the department of perinatology,
«Semey Medical University» non-commercial joint-stock company,
Semey city, Republic of Kazakhstan

АННОТАЦИЯ

Введение: Современное представление антенатального ухода за беременными с резус-иммунизацией включает в себя своевременную диагностику резус-принадлежности плода по крови матери, выявление анемического синдрома плода и определение степени тяжести, использование минимального количества инвазивных процедур (диагностических, терапевтических), а также предотвращение развития иммунизации у несенсибилизированных беременных. В развитых странах проблема резус-сенсибилизации возникает редко и лишь у эмигрантов. В нашей стране количество беременных с резус-сенсибилизацией из года в год остается неизменным и не имеет тенденции к снижению. Это обусловлено недостаточным уровнем проведения профилактических мероприятий путем введения антирезусного иммуноглобулина после прерывания беременности (артифициальный и самопроизвольный аборт, внематочная беременность, роды резус-положительным плодом). Считавшиеся ранее эффективные методы лечения, такие как десенсибилизирующая терапия антигенами, пересадка кожного лоскута мужа, плазмаферез, гемосорбция и внутривенное введение иммуноглобулинов имеют только лишь историческую значимость.

Цель: изучение и анализ литературных данных исследований зарубежных и отечественных авторов в применении неинвазивных методов диагностики гемолитической болезни плода, профилактики резус-иммунизации.

Стратегия поиска: Поиск данных включал в себя нормативно-правовые акты, протоколы диагностики и ведения резус-конфликтной беременности. А также полнотекстовые научные статьи в базах данных Google Scholar, The Cochrane Library, Pubmed, Elibrary.ru.

Критерии включения: данные рандомизированных, когортных исследований, систематические обзоры, протоколы диагностики и ведения резус-конфликтной беременности.

Критерии исключения: статьи описывающие случаи из практики, доклады, газетные публикации, тезисы.

Результаты: Исследования показали, что профилактическое назначение и введение анти-D-иммуноглобулина, используемое при сроках беременности 28-30 недель, а также после родов, значительно снижает развитие иммунизации. Прогностическая ценность метода определения пиковой систолической скорости кровотока плода в среднемозговой артерии снижается при доношенных сроках, что требует необходимым начать поиск новых дополнительных предикторов страдания плода.

Выводы: Благодаря широкому использованию анти-D-иммуноглобулина у беременных, а также планированию семьи возможно удастся снизить частоту иммунизации, однако полностью исключить возникновение гемолитической болезни плода возможно только в том случае, если будет разработана четкая комплексная профилактика резус-иммунизации. Но тем не менее диагностика и лечение гемолитической болезни остается актуальной проблемой и требует использования новых возможностей современной медицины в области генетики, ультразвуковой диагностики, инвазивных и неинвазивных процедур.

ABSTRACT

INTRODUCTION. The current conception of antenatal care for pregnant women with Rhesus immunization includes the timely diagnosis of fetal blood rhesus-affinity by the mother's blood, the detection of anemia of the fetus and the determination of it's severity, the use of a minimal amount of invasive procedures (diagnostic, therapeutic), as well as preventing the development of immunization in nonsensical pregnant women [1].

In developed countries, the problem of rhesus sensitization occurs rarely and only in emigrants. In our country, the number of pregnant women with Rh-sensitization from year to year remains unchanged and has no tendency to decrease. This is due to the inadequate level of prophylactic measures by the administration of an antiresusive immunoglobulin after abortion (artificially and spontaneous abortion, ectopic pregnancy, childbirth with a rhesus-positive fetus)[2]. Previously considered effective treatment methods, such as antisense desensitizing therapy, the transplantation of the husband's flap, plasmapheresis, hemosorption and intravenous immunoglobulin have only historical significance.

GOAL: study and analysis of literature data of foreign and domestic authors in the use of non-invasive methods for diagnosing hemolytic disease of the fetus, prevention of Rh-immunization.

SEARCH STRATEGY. The search for data included normative-legal acts, protocols for diagnosis and management of Rh-conflict pregnancy. And also full-text scientific articles in the databases of Google Scholar, The Cochrane Library, Pubmed, Elibrary.

Inclusion criteria: data from randomized, cohort studies, systematic reviews, protocols for diagnosis and management of Rh-conflict pregnancy.

Exclusion criteria: articles describing cases from practice, reports, newspaper publications, abstracts.

RESULTS. Studies have shown that the prophylactic administration and administration of anti-D-immunoglobulin, used at the gestational age of 28-30 weeks, and after childbirth, significantly reduces the development of immunization. The predictive value of the method for determining the peak systolic velocity of the fetal blood flow in the mid-cerebral artery decreases with full term, which requires the need to begin a search for new additional predictors of fetal suffering.

CONCLUSIONS. Due to the widespread use of anti-D immunoglobulin in pregnant women, as well as family planning, it is possible to reduce the frequency of immunization, but the complete elimination of hemolytic disease of the fetus is possible only if a clear comprehensive prevention of Rh immunization is developed. But nevertheless, the diagnosis and treatment of hemolytic disease remains an urgent problem and requires the use of new capabilities of modern medicine in the field of genetics, ultrasound diagnosis, invasive and non-invasive procedures.

Ключевые слова: резус-изоиммунизация, аллоиммунизация, резус, гемолитическая болезнь плода, профилактика, неинвазивные методы диагностики, доплерометрия, перинатальные исходы.

Keywords: Rh-isoimmunization, Rhesus alloimmunization, Rhesus, hemolytic disease of the fetus, prophylaxis, non-invasive diagnostic methods, dopplerometry, perinatal outcomes.

Актуальность: Среди иммунологически обусловленных осложнений беременности ведущее место занимают гемолитическая болезнь плода (эритробластоз плода) и новорожденного (ГБН), которые развиваются вследствие развития гемолиза эритроцитов в процессе выработки антител к эритроцитарным антигенам. По литературным данным, при данной патологии мертворождаемость достигает

18 %, а развитие гемолитической болезни новорожденных в 63% случаев среди женщин с резус-сенсibilizацией. В структуре перинатальной смертности ГБН занимает 5 место [34].

Во время беременности в кровотоке матери может попадать небольшое количество эмбриональной крови, в результате чего у матери с Rh-отрицатель-

ным фактором крови на присутствие Rh-положительных эритроцитов плода возникает иммунный ответ, путем выработки антител. Данное состояние называется сенсибилизация или аллоиммунизация. Сенсибилизация может произойти в любое время беременности, во время инвазивных процедур, но чаще в третьем триместре и во время родов, а также без каких-либо потенциальных факторов. Фето-материнская трансфузия может случиться у 3% беременных в первом триместре, 12% во втором и 45% в третьем. В 90% случаев сенсибилизация диагностируется после 28 недели беременности. В настоящее время известно, что у некоторые женщины могут быть сенсибилизированы до наступления первой беременности. В данной группе от 55% до 80% может развиваться так называемая «тихая сенсибилизация», то есть без какого-либо выявленного риска [7].

Если плод не совместим с матерью по системе ABO, то риск сенсибилизации невелик, данная несовместимость не вызывает развитие гемолитической болезни плода. Наибольший риск сенсибилизации возникает при первой беременности и уменьшается с каждой последующей.

Развитие ГБН при повторных беременностях протекает более тяжело, чем при резус-сенсибилизации, установленной во время первой беременности, поскольку иммунный ответ формируется быстрее и сильнее [15]. Существуют также другие категории несовместимости, развивающиеся по антигенным системам, способные вызвать гемолитическую болезнь плода, такие как Kell, Duffy, Kidd, MNSs, Lutheran, Diego, Xg, P, Ee и Cc, а также по другим антигенам.

Определенную роль в патогенезе развития резус-сенсибилизации принадлежит антителам IgG1 и IgG3, которые активируют систему комплемента и свободно проникают через плаценту [29,33].

У новорожденных отмечается повышенная заболеваемость в постнатальном периоде и в дальнейшие годы жизни. После рождения плода с гемолитической болезнью, длительное воздействие высоких цифр билирубина, при отсутствии лечения, может привести к повреждению структур головного мозга и могут возникнуть такие состояния, как детский церебральный паралич, глухота, задержка речи. Исследователи Vinod K. Bhutani, Alvin Zipursky и соавторы в 2010 году провели систематический обзор и метаанализ, целью которых было провести оценку выживших новорожденных с неонатальной гипербилирубинемией. К основному фактору риска они отнесли неонатальный гемолиз при резус-конфликтной беременности. В данном исследовании отмечалась заболеваемость ядерной желтухой новорожденных в Соединенных Штатах до 2004 года, которая составляла 169/100000 живорождений, а после внедрения профилактики эта цифра значительно сократилась и составила 40/100000 живорожденных, также это было достигнуто путем внедрения системного подхода. В странах с высоким уровнем дохода, за счет высокого уровня акушерско-перинатальной службы, прогноз для таких новорожденных был благоприятный [5].

В настоящее время стандартом при ведении беременных с резус-отрицательным фактором крови

является определение титров антител в крови, динамическая ультразвуковая оценка состояния плода (фетометрия, доплерометрия) и внутриутробное лечение анемии плода [32,35]. Наш интерес вызвала неинвазивная диагностика анемии плода, поскольку кордоцентез, применяемый с диагностической и последующей лечебной целью у сенсибилизированных пациенток, может еще больше усиливать сенсибилизацию. Абсолютным показанием для проведения кордоцентеза являются данные доплерометрии, указывающие о наличии анемии плода.

К факторам риска развития резус-иммунизации также относят: переливание крови без учета принадлежности женщинам с резус-отрицательной кровью, инвазивные диагностические и лечебные вмешательства (биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез, редукция эмбрионов при ЭКО, наружный акушерский поворот при тазовом предлежании), кровотечения во время беременности, антенатальная гибель плода, травмы живота, пузырный занос, неуточненная водянка плода [33].

Цель: Изучение и анализ литературных данных исследований зарубежных и отечественных авторов в применении неинвазивных методов диагностики гемолитической болезни плода, профилактики резус-иммунизации.

Стратегия поиска: Поиск данных включал в себя нормативно-правовые акты, протоколы диагностики и ведения резус-конфликтной беременности. А также полнотекстовые научные статьи в базах данных Google Scholar, The Cochrane Library, Pubmed, Elibrary.ru.

Критерии включения: данные рандомизированных, когортных исследований, систематические обзоры, протоколы диагностики и ведения резус-конфликтной беременности.

Критерии исключения: статьи описывающие случаи из практики, доклады, газетные публикации, тезисы.

Классификация. При развившейся гемолитической болезни плода, прогноз зависит от формы ГБП и степени ее тяжести. К сожалению четких критериев внутриутробной тяжести заболевания нет. Как правило, форма и степень тяжести заболевания устанавливается после родоразрешения, по уровню гемоглобина в крови новорожденных. По виду конфликта наиболее часто встречающаяся форма (в 95% случаев) является несовместимость эритроцитов матери и плода по Rh-фактору; реже несовместимость по системе ABO (групповая несовместимость); а также несовместимость по редким факторам крови (по минорным антигенам) [36].

По клиническим проявлениям выделяют отечную форму (анемия с водянкой), желтушную (анемия с желтухой, часто встречаемая) и анемическую форму (анемия без желтухи и водянки). Отечная форма является более тяжелой и прогностически неблагоприятной формой гемолитической болезни новорожденного, характеризуется развитием тяжелой анемии, развитием сердечной декомпенсации, анасарки [36]. Данная клиническая картина может возникать в 25-30 % случаев изоиммунизации.

Описаны случаи, когда анемия является единственным клиническим проявлением, отсутствие гипербилирубинемии или желтухи не исключает наличие ГБН [26].

Также отмечают отдельно осложненную форму ГБН, так называемую ядерную желтуху, которая сопровождается геморрагическим синдромом, билирубиновой интоксикацией, энцефалопатией, синдромом сгущения желчи, поражением почек и надпочечников. Прогноз заболевания неблагоприятный. У детей, перенесших данное состояние, наблюдается резкое снижение слуха и зрения, задержка умственного развития вплоть до развития умственной отсталости.

Профилактика резус иммунизации.

Одним из самых важных достижений в истории современного акушерства является профилактика резус-сенсibilизации. В Великобритании, в 50-х годах 20 века, смертность от ГБН составляла 1 случай на 2180 родов. Благодаря внедрению профилактических мер совершенствованию неонатального ухода сегодня эта цифра составляет 1 смерть на 20800 родов [7], [12].

Распространенность людей с резус-отрицательным фактором крови в различных странах существенно отличается, так например, в Индии этот показатель составляет 5%, а в Северной Америке достигает 15 %. Тем не менее, в странах с низкой распространенностью, из-за отсутствия профилактических программ, ГБН все еще является важной причиной заболеваемости и перинатальной смертности. Мертворождение при резус-конфликтной беременности в таких странах встречается в 14% случаев, а среди живорожденных плодов в 50% случаев отмечается перинатальная смертность и повреждение структур головного мозга. В экономически развитых странах, использование иммуноглобулина является рутинной практикой. Однако, несмотря на значительную эффективность профилактики, до сих пор отмечаются случаи Rh-сенсibilизации из-за не соблюдения действующих протоколов [9].

К неспецифической профилактике резус-иммунизации относят предотвращение абортов у женщин с резус-отрицательным фактором крови, особенно важно сохранение первой беременности у женщины с резус-отрицательным фактором крови, переливание любых компонентов крови без учета резус-принадлежности крови донора. С целью прогнозирования развития тяжелых форм гемолитической болезни и новорожденного отечественным протоколом рекомендовано определение подклассов антител (IgG1-IgG3) [36]. Резус-конфликт возможно исключить в результате преимплантационной генетической диагностики при ЭКО, выбирая Rh (-) эмбрион, при условии гетерозиготного генотипа по резус-фактору у отца плода.

Специфическая антенатальная профилактика включает в себя применение анти-Rh(D)-иммуноглобулина у беременных при отсутствии у них резус-иммунизации [3, 17].

Crowther, Caroline A. и соавторы провели систематический обзор шести рандомизированных исследований, в котором участвовали беременные с резус-отрицательной принадлежностью крови без сенсibilизации, получавшие анти-D- иммуноглобулин. Результаты показали, что более высокие дозы (до 200 мкг) были более эффективнее, чем низкие дозы (до 50 мкг) в профилактике резус-конфликта последующих беременностей [11]. Внутривенный и внутримышечный пути введения анти-D-иммуноглобулина одинаково эффективны, выбор пути введения зависит от дозы, доступности препарата, а также предпочтения женщины [23].

Однако результаты по оптимальной дозировке весьма противоречивы. Rebecca M. Turner, Myfanwy Lloyd-Jones, Dilly O. C. Anumba, и другие провели сложный метарегиессионный анализ, сравнивающий различные режимы дозы анти-D-иммуноглобулина всех доступных исследований, которые изучали эффективность применения каждой дозы. Так, особый интерес вызвали три метода использования доз, в которых оценка эффективности дозы 1250 МЕ в сроках 28 и 34 недели составила 83%, доза 500 МЕ, используемая в сроках 28 и 34 недели, была эффективна в 15%. А дозировка, рекомендуемая NICE, однократная в количестве 1500 МЕ при 28-30 неделях гестации, имела эффективность в 76 % случаев. Использование однократной дозы иммуноглобулина, была основана на крупных исследованиях, проведенных в Великобритании, которые оценивали, в отличие от других проектов, отсутствие сенсibilизации при наступлении последующих беременностей. Немаловажную роль сыграла экономическая сторона, а также интерес пациенток, которые отказывались получать данный препарат дважды за беременность [8], [25]. Многие руководства с профилактической целью также рекомендуют применять иммуноглобулин всем несенсибилизированным женщинам после родов или других потенциально сенсibilизирующих моментов в течении 72 часов, при условии определения резус-положительного фактора у плода. Если анти-D-иммуноглобулин не был получен в данные сроки, его применение дополнительно допускается в течение 28 суток [14].

Применение анти-D-иммуноглобулина имеет небольшой риск местных и системных аллергических реакций организма. Кроме того, учитывая, что для его производства используют донорскую кровь, не исключается риск парентерального пути передачи инфекций, несмотря на жесткий контроль.

Хорватскими учеными в период с 1972 года по 1983 год проводилось исследование, которое анализировало частоту резус-изоиммунизации. Частота резус-иммунизированных женщин, которые после рождения Rh - положительного ребенка не получали анти-D-иммуноглобулин составила 11,76%, тогда как у женщин, которым во время беременности был введен анти-D иммуноглобулин эта заболеваемость составила 0,77% (р менее 0,05). Перинатальная смертность детей, пораженных ГБН составила 20%, причем за шесть лет этот показатель снизился на

60%, а число детей ГБН сократилось на 50% [21]. KaeSheenWong, ConnanK. et al., провели обзор, цель которого заключалась в том, чтобы оценить эффективность и безопасность использования анти-D-иммуноглобулина в у беременных женщин с уже имеющейся резус-сенсibilизацией. В данном случае иммуноглобулин был предложен в качестве менее инвазивного, альтернативного метода лечения. По этому направлению нет рандомизированных исследований, но описаны случаи, указывающие на возможную роль более позднего развития анемии плода при его использовании [30].

Современное акушерство имеет большие успехи в профилактике и лечении сенсibilизации RhD. Так, определение свободной ДНК плода из плазмы матери, позволяет определить Rh-статус плода, проводя направленную иммунопрофилактику [6].

Диагностика.

За последние десятилетия произошел огромный прогресс в оказании пренатальной помощи плоду с RhD.

Обычно при ведении беременных с резус-отрицательной принадлежностью крови, при появлении антител в крови, требуется мониторинг титров. Для прогнозирования тяжести гемолитической болезни плода и новорожденного разработаны клеточные, серологические и количественные анализы определения антител в кровотоке матери. Точное измерение уровня антител позволяют количественные методы, по сравнению с серологическими, которые менее точны. Они коррелируют с тяжестью заболевания, однако при легких формах заболевания могут определяться высокие уровни антител, тогда как при некоторых тяжелых случаях отмечены относительно низкие уровни антител. Это свидетельствует о том, что на тяжесть заболевания дополнительно влияют еще факторы, такие как подкласс антител, скорость переноса IgG плоду, функциональная зрелость селезенки плода, наличие ингибирующих антител и т.д. В этом случае для выявления данных факторов, несмотря на сложность их выполнения используют клеточные методы [16].

Уровень титра антител, при котором встречается наибольшее количество неблагоприятных исходов для плода и новорожденного, а также распространенность антител, изучали Rhonda Zwingerman, Venu Jain, Judith Hannon и другие на канадской популяции в период с 2006 года по 2010 год. Из 34 неблагоприятных случаев было выявлено, в общей сложности, 16 случаев, повлекшие за собой наибольшее количество осложнений, как со стороны плода, так и со стороны новорожденного. Максимальный титр антител во всех тяжелых случаях составил > 8 . Несмотря на то, что Анти-E встречалось в 48,5 % случаев, а Анти-D в 6,8%, последний имел значительно более высокие титры и отвечал за большинство случаев гемолитической болезни плода и новорожденного [31].

Ранее, при достижении критического уровня титра антител, проводилось определение оптической плотности билирубина околоплодных вод, получен-

ных с помощью амниоцентеза. Билирубин накапливается в амниотической жидкости в результате гемолиза, была установлена прямая связь тяжести гемолиза от уровня билирубина. В настоящее время амниоцентез, для определения оптической плотности билирубина, обладает низкой информативностью и не применяется [4]. В отличие от кордоцентеза, амниоцентез является менее инвазивной процедурой, но имеет ложноположительные результаты измерений билирубина в амниотической жидкости/

Амниоцентез менее инвазивен, чем кордоцентез, но достоверность измерений билирубина в амниотической жидкости до 27 недель беременности сомнительна. [21, 22]. Для амниоцентеза и кордоцентеза нет данных об оптимальной частоте повторного отбора проб. Кроме того, эти процедуры могут быть связаны с ухудшением аломумнизации материнства. ²³⁻²⁵ Наконец, результаты анализа амниотической жидкости в случаях, когда происходит сенсibilизация к антигенам Келл, плохо коррелируют с тяжестью анемии плода. ²⁶ Использование измерений пиковой систолической скорости, как описано здесь, уменьшило бы количество плодов, подвергнутых амниоцентезу и кордоцентезу.

Определение при УЗ-исследовании водянки плода (асцит, гидроторакс, гидроперикард, подкожный отек, двойной контур головки плода, повышенная эхогенность кишечника) говорит о тяжелой степени гемолитической болезни плода и является запоздалым подтверждением. Известно что, даже тяжелая анемия плода может иметь место без развития водянки, поскольку скорость гемолиза эритроцитов при этом развивается молниеносно. Наоборот, выраженность водянки плода, при ее обнаружении, не будет четко коррелировать с тяжестью анемии.

На сегодняшний день, благодаря широкому применению кордоцентеза в акушерской практике, возможности диагностики, а также лечения гемолитической болезни значительно расширились [13]. Данная процедура, позволяет повысить уровень гемоглобина, снизить риск развития отечной формы заболевания и в дальнейшем пролонгировать беременность. Однако данная процедура относится к методам инвазивной пренатальной диагностики и имеет противопоказания при инфекционных процессах, при истмико-цервикальной недостаточности, при больших миоматозных узлах (в проекции прокола), а также нарушениях свертываемости крови у беременной [1]. Кордоцентез также нельзя выполнять при угрозе прерывания беременности. Кроме того, данная манипуляция связана с определенными осложнениями, такими как кровотечение в местах пункций, нарушения сердечного ритма плода, хориоамнионит, гематомы пуповины, прерывание беременности [24, 25, 27]. К тому же, все инвазивные процедуры могут усугубить резус-изоиммунизацию беременной.

Допплерометрия - метод неинвазивной пренатальной диагностики, для определения пиковой скорости кровотока в среднемозговой артерии плода при выявлении анемического синдрома, применяется в течении 2-х десятилетий и является эффективным и

доступным методом, позволяющий избежать инвазивные процедуры (амниоцентез, кордоцентез) при резус-конфликтной беременности [2,4,19]. Эффект основан на повышении скорости кровотока в средней мозговой артерии (выраженной в МоМ, более 1,5), увеличении сердечного выброса и снижении вязкости крови, что приводит к увеличению венозного возврата и сердечной преднагрузки и периферической вазодилатации, в результате снижения содержания кислорода в крови и, как следствие, уменьшение постнагрузки сердца[36]. Таким образом, в настоящее время за счет увеличения скорости кровотока в средней мозговой артерии, аорте, нижней полой вене, венозном протоке, а также селезеночной артерии положен принцип неинвазивной диагностики анемии плода[20].

Dick Oepkes, M.D., P. Gareth Seawardi другие провели проспективное, международное многоцентровое исследование, в котором были включены беременные с резус-конфликтом (наличие титра антител 1:64), сравнив доплерометрию средней мозговой артерии плода и амниоцентез при диагностике тяжелой анемии плода. Контроль результатов осуществляли путем определения уровня гемоглобина крови плода. Параллельно, в качестве альтернативы, применяли ультразвуковые исследования печени и селезенки плода, данные процедуры давали большое количество ложноположительных результатов. Сделан вывод, что доплерометрия скорости кровотока средней мозговой артерии плода не уступает измерению амниотической жидкости при прогнозе анемии плода[22].

Российскими исследователями рекомендовано определение трофобластического-V1- гликопротеина в сроке 35 недель и более, который является предиктором гипербилирубинемии, и как следствие, неблагоприятного исхода для новорожденных при резус-конфликте. Определение ТВГ в крови в сочетании с доплерометрией позволяет снизить число преждевременных родов и новорожденных с гемолитической болезнью и является дополнительным критерием неблагоприятного исхода в данной группе пациентов.

Метод измерения кровотока в селезеночной артерии описан зарубежными учеными при наследственных заболеваниях крови у плода, в частности при талассемии и болезни Барта[27]. Оба этих заболевания сопровождаются гемолизом крови плода. Полагаясь на этот эффект, Bahado-Singh R., Oz U. соавторы с помощью доплера определяли максимальную систолическую скорость селезеночной артерии при тяжелой анемии плода. Исследователи установили, что пиковая скорость систолического кровотока селезеночной артерии была предиктором тяжелой анемии плода, а также рекомендовали доплерометрию селезеночной артерии плода для минимизации применения кордоцентеза [4]. Correa M.D., Castro M.J. и соавторы провели исследование, целью которого было выявить проверить корреляцию между доплерометрией селезеночной артерии и уровнем гемоглобина плода при резус-сенсibilизации. В проекте участвовали 36 беременных с наличием антител в крови с

сроки от 20 до 35 недель гестации. Допплерометрию селезеночной артерии плода (пиковая систолическая скорость и пульсационный индекс) проводили непосредственно до процедуры кордоцентеза (80 процедур) по определенной методике (условия были отсутствие движений плода и во время апноэ плода). Анемия плода определялась на основании дефицита гемоглобина плода, который был взят за ожидаемый средний уровень гемоглобина для гестационного возраста минус уровень гемоглобина полученный, при измерении. С учетом дефицита гемоглобина у плодов определяли слабую анемию (≥ 2 г/дл), умеренную (≥ 5 г/дл) и тяжелую (≥ 7 г/дл). При измерении Hb уровень, превышавший ожидаемый уровень, дефицита Hb не было и равнялся 0. Показанием для внутриутробного переливания крови были умеренная и тяжелая анемия. В результате у 51 плода (64%) при проведении кордоцентеза была выявлена анемия. Слабая анемия встречалась в 20 (25%) случаев, умеренная у 14 плодов (18%) и 17 случаев тяжелой анемии (21%). Пиковая систолическая скорость селезеночной артерии была выше при умеренной анемии ($p = 0,001$) и тяжелой ($p = 0,000$), в то время как при слабой ($p = 0,189$). Статистически значимой разницей при измерении пульсационного индекса были данные, полученные в группе с тяжелой анемией ($p = 0,001$). Результаты данного исследования показали, что высокие показатели (ПИ и пиковая систолическая скорость) селезеночной артерии прямо пропорциональны тяжести анемии плода[10].

В настоящее время, с целью диагностики резус-принадлежности плода (точность составляет 100%), в практике разработан и применяется метод, позволяющий исследовать фетальные эритроциты в периферической крови беременной. Ранняя диагностика помогает избежать необоснованных процедур.

Выводы.

Таким образом, анализ литературных источников подтверждает, что главными приоритетами при ведении пациенток с резус-изоиммунизацией являются профилактика риска сенсibilизации в соответствующих группах женщин, своевременное выявление и лечение гемолитической болезни плода для обеспечения возможности дальнейшего пролонгирования беременности.

По данным литературы нет прямой корреляции тяжести гемолитической болезни плода от величины титра антител, характера его изменений. Целесообразно динамическое определение титров антител. Рекомендовано применение клеточных методов, в дополнение к серологическим и количественным методам при измерении антител, с целью получения более достоверной клинической картины.

С профилактической целью рекомендовано введение анти-Д-иммуноглобулина в сроках 28-30 недель, после родов, а также при возникновении факторов риска, проведении инвазивных процедур во время беременности всем женщинам с резус-отрицательной принадлежностью крови. Проведение профилактики в сроки 28 недель и 34 недели беременности позволяет снизить сенсibilизацию до

минимума, защищая от скрытых фето-материнских трансфузий.

Благодаря доступным перинатальным технологиям профилактика и лечение гемолитической болезни плода и новорожденного должны быть эффективны, даже в странах с низким уровнем дохода.

Допплерометрия скорости кровотока средней мозговой артерии плода является «золотым стандартом» диагностики анемического синдрома, однако чувствительность данного метода может снижаться в доношенных сроках. Допплерометрия кровотока селезеночной артерии плода также применяется в клинической практике, в качестве предиктора анемии

плода. Использование данных методик, как метода неинвазивной диагностики, позволяет своевременно провести внутриутробное переливание крови, тем самым снижая антенатальную и перинатальную смертность.

Своевременная диагностика гемолитической болезни плода, а достигнуть 100% выживаемости новорожденных с гемолитической болезнью возможно только соблюдая основные принципы диагностики, тщательного динамического наблюдения и своевременного лечения.

Список литературы:

1. Acar A. и др. Evaluation of the Results of Cordocentesis // Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2007. Т. 46. № 4. С. 405–409.
2. Acevedo Gallegos S. и др. [Doppler ultrasound to detect Rh: a systematic review]. // Ginecol. Obstet. Mex. 2005. Т. 73. № 5. С. 234–44.
3. Aitken S.L., Tichy E.M. RhOD immune globulin products for prevention of alloimmunization during pregnancy // Am. J. Heal. Pharm. 2015. Т. 72. № 4. С. 267–276.
4. Bahado-Singh R. и др. Splenic artery Doppler peak systolic velocity predicts severe fetal anemia in rhesus disease. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000. Т. 182. № 5. С. 1222–6.
5. Bhutani V.K. и др. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. // Pediatr. Res. 2013. Т. 74 Suppl 1. № Suppl 1. С. 86–100.
6. Boggione C.T. и др. Genotyping approach for non-invasive foetal RHD detection in an admixed population. // Blood Transfus. 2017. Т. 15. № 1. С. 66–73.
7. Chilcott J. и др. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus-negative. // Health Technol. Assess. 2003. Т. 7. № 4. С. iii-62.
8. Chilcott J. и др. The economics of routine antenatal anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus negative // BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol. 2004. Т. 111. № 9. С. 903–907.
9. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 181 // Obstet. Gynecol. 2017. Т. 130. № 2. С. e57–e70.
10. Correa M.D. и др. Influence of fetal anemia on fetal splenic artery Doppler in Rh-alloimmunized pregnancies // Fetal Diagn. Ther. 2009. Fetal Diagnosis and Therapy, 25(1), С 3–7.
11. Crowther C.A., Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation // Cochrane Database Syst. Rev. 1997. № 2.
12. Delaney M., Matthews D.C. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn // Hematology. 2015. Т. 2015. № 1. С. 146–151.
13. Donner C. и др. [Monitoring and treatment of fetal maternal allo-immunization. Role of cordocentesis]. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 1994. Т. 23. № 8. С. 892–7.
14. Fung Kee Fung K. и др. Prevention of Rh alloimmunization. // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2003. Т. 25. № 9. С. 765–73.
15. Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta Б.М., Журнал Гродненского государственного медицинского университета. Journal of Grodno State Medical University. Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», 2012.
16. Hadley A.G. Laboratory assays for predicting the severity of haemolytic disease of the fetus and newborn. // Transpl. Immunol. 2002. Т. 10. № 2–3. С. 191–8.
17. Karanth L. и др. Anti-D administration after spontaneous miscarriage for preventing Rhesus alloimmunisation // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. № 3.
18. Koby L. и др. Anti-D in Rh(D)-Negative Pregnant Women: Are At-Risk Pregnancies and Deliveries Receiving Appropriate Prophylaxis? // J. Obstet. Gynaecol. Canada. 2012. Т. 34. № 5. С. 429–435.
19. Kumar M., Umrawal T., Singh A. Middle cerebral artery Doppler reference centile charts for the prediction of fetal anemia in a population from India // Int. J. Gynecol. Obstet. 2017. Т. 139. № 3. С. 307–311.
20. Mari G. и др. Noninvasive Diagnosis by Doppler Ultrasonography of Fetal Anemia Due to Maternal Red-Cell Alloimmunization // N. Engl. J. Med. 2000. Т. 342. № 1. С. 9–14.

21. Mikulandra F. и др. [Advantages of preventing Rh isoimmunization]. // Jugosl. Ginek. Perinatol. Т. 25. № 1–2. С. 29–34.
22. Oepkes D. и др. Doppler Ultrasonography versus Amniocentesis to Predict Fetal Anemia // N. Engl. J. Med. 2006. Т. 355. № 2. С. 156–164.
23. Okwundu C.I., Afolabi B.B. Intramuscular versus intravenous anti-D for preventing Rhesus alloimmunization during pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. № 1.
24. Preis K., Ciach K., Swiatkowska-Freund M. [The risk of complications of diagnostic and therapeutic cordocentesis]. // Ginek. Pol. 2004. Т. 75. № 10. С. 765–9.
25. Puech F. и др. [Complications of cordocentesis]. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 1994. Т. 23. № 5. С. 480–4.
26. Roda J. и др. Isolated anaemia as a manifestation of Rh isoimmunisation. // BMJ Case Rep. 2012. Т. 2012.
27. Tongsong T. и др. Fetal Splenic Artery Peak Velocity (SPA-PSV) at Mid-Pregnancy as a Predictor of Hb Bart's Disease // Ultraschall der Medizin - Eur. J. Ultrasound. 2011. Т. 32. № S 01. С. 41–45.
28. Turner R.M. и др. Routine antenatal anti-D prophylaxis in women who are Rh(D) negative: meta-analyses adjusted for differences in study design and quality. // PLoS One. 2012. Т. 7. № 2. С. e30711.
29. Velkova E. Correlation between the amount of anti-D antibodies and IgG subclasses with severity of haemolytic disease of foetus and newborn // Maced. J. Med. Sci. 2015.
30. Wong K.S. и др. Antenatal immunoglobulin for fetal red blood cell alloimmunization // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. № 5.
31. Zwingerman R. и др. Alloimmune Red Blood Cell Antibodies: Prevalence and Pathogenicity in a Canadian Prenatal Population. // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2015. Т. 37. № 9. С. 784–790.
32. Александровна О.М., Николаевна К.Е., Владимировна К.Л. Mat' iditâ vKuzbasse. Некоммерческое партнерство «Издательский Дом «Медицина и просвещение», 2015.
33. Георгиевич К.А. School leadership & management. Taylor & Francis, 1997.
34. Иванова Анастасия Викторовна, Захарова Светлана Юрьевна, and Пестряева Людмила Анатольевна. “Особенности морфологии эритроцитов у детей с гемолитической болезнью новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови” Российский вестн pp. 42-45. Особенности морфологии эритроцитов у детей с гемолитической болезнью новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови // 2016. С. 42–45.
35. Мамедалиева Н.М. и др. Акушерские и перинатальные исходы резус-конфликтной беременности // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2015. № 1.
36. Изосерологическая несовместимость крови матери и плода > Клинические протоколы МЗ РК - 2014 > MedElement [Электронный ресурс]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/изосерологическая-несовместимость-кро%D0> (дата обращения: 25.09.2018).

СТОМАТОЛОГИЯ**ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ РЕПЛАНТИРОВАННЫХ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ АВУЛЬСИИ****Сериков Вадим Сергеевич***канд. мед. наук, ассистент кафедры детской стоматологии,
Курский государственный медицинский университет
РФ, г. Курск**E-mail: vadya-stom@ya.ru***Лосев Вадим Сергеевич***студент Курский государственный медицинский университет
РФ, г. Курск**E-mail: vadimlosev32@gmail.com***Бафанова Кристина Владиславовна***студент Курский государственный медицинский университет
РФ, г. Курск**E-mail: bafanova1995@mail.ru***STUDYING OF FACTORS AFFECTING SURVIVABILITY OF REPLANTED PERMANENT TEETH IN CHILDREN AFTER AVULSION****Vadim Serikov***candidate of medical sciences, assistant Department of Pediatric Dentistry, Kursk State Medical University
Russian Federation, Kursk region, Kursk***Vadim Losev***Dental student, Kursk State Medical University
Russian Federation, Kursk region, Kursk***Kristina Bafanova***Dental student, Kursk State Medical University
Russian Federation, Kursk region, Kursk***АННОТАЦИЯ**

В данном исследовании изучались факторы, влияющие на прогноз зуба после его реплантации (экстра-альвеолярное время и стадия формирования корня). Исходя из результатов данного исследования можно сделать следующие выводы: самые оптимальные зубы для реплантации – зубы с завершенным формированием корня; сокращение экстра-альвеолярного времени до 30 минут достоверно снижает частоту резорбции корня.

ABSTRACT

In this study, the factors that influence the prognosis of the tooth after replantation (extra-alveolar time and the stage of root formation) were studied. Based on the results of this study, we can assume: the most optimal teeth for replantation are those with complete root formation; reducing the extra-alveolar time to 30 minutes significantly reduces the frequency of root resorption.

Ключевые слова: реплантация, резорбция, травма зуба, авульсия.**Keywords:** replantation, resorption, tooth trauma, avulsion.

Введение. Около 3% травм в детском возрасте приходится на полный вывих постоянных зубов

(авульсия) [1, 6]. Несвоевременная реплантация приводит к высыханию зуба с последующим некрозом

Библиографическое описание: Сериков В.С., Лосев В.С., Бафанова К.В. Изучение факторов, влияющих на выживаемость реплантированных постоянных зубов у детей после авульсии // Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн. 2019. № 4(59). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/7469>

периодонтальной связки (ПДС). Стадия формирования корня и период, в течении которого зуб находится вне альвеолы (экстра-альвеолярный период), влияют на выживаемость и на способность к восстановлению периодонта [4]. Andreasen отмечал, что экстра-альвеолярный период более 5 минут снижает вероятность реваскуляризации пульпы [3]. В настоящее время International Association of Dental Traumatology's (IADT) устанавливает экстра-альвеолярный порог времени в сухом состоянии - 60 минут. Среда, в которой зуб хранится после авульсии, также является критическим фактором, однако в рамках данного исследования, не рассматривается.

Материалы и методы. На базе клинично-диагностической стоматологической поликлиники КГМУ было отобрано 150 пациентов с диагнозом авульсия постоянного зуба, из них 72 были включены в исследование. Критерии включения: диагноз - авульсия постоянного зуба; зубы были реплантированы, и период наблюдения составлял не менее 6 месяцев; записи в медицинской документации включали: возраст пациента, положение зуба, диагноз, стадию формирования корня, экстра-альвеолярное время и период наблюдения. Критерии исключения: невозможность реплантации зуба; тяжелые сопутствующие заболевания пациента; перелом коронки или корня во время травмы; повторная травма реплантированного зуба. После реплантации зуб фиксировали с помощью гибкой проволочно-композитной шины на 2 недели. Если не наблюдалось признаков реваскуляризации пульпы, пульпэктомия проводилась до удаления шины. После пульпэктомии в корневой канал на 4 недели пломбировали пастой на основе гидроксида кальция, для зубов со сформированным корнем, затем выполняли пломбирование корневых каналов гуттаперчей. Контрольные осмотры проводились еженедельно в течение первого месяца, а затем на 3 и 6 месяц после. Стадию развития корня определяли путем оценки рентгенограмм. Корни с апикальным отверстием диаметром менее 1 мм были обозначены как сформированные, а корни с апикальным отверстием диаметром более 1 мм - как несформированные. Послеоперационное состояние ПДС было классифицировано в соответствии с описанием Pohl et al. [5], как полное заживление с восстановлением функции зуба, воспалительная резорбция (рентгенологические признаки, указывающие на наружную резорбцию поверхности корня и/или прилегающей кости) и замещающая резорбция/анкилоз (высокий перкуSSIONный тон, отсутствие физиологической подвижности, прогрессирующее инфраположение, сужение периодонтальной щели). Воспалительная резорбция и замещающая резорб-

ция/анкилоз были определены как некроз ПДС в соответствии с Andreasen [2]. Полное восстановление функции зуба отмечали при наличии следующих критериев: нормальный перкуSSIONный тон, нормальная вертикальная подвижность, отсутствие инфраположения и отсутствие клинических и рентгенологических признаков воспаления и анкилоза. Для анализа данных использовались критерий хи-квадрат.

Результаты. В статистический анализ были включены 94 реплантированных зуба у 72 пациентов. Всего 33 зуба с несформированным корнем и 61 зуб со сформированным корнем. Выживаемость зубов со сформированным корнем (42 из 61, 68,85%) была выше, чем у зубов с несформированным корнем (13 из 33, 39,4%) через 6 месяцев после реплантации (уровень значимости $p=0,006$). В целом, у 20 из 94 реплантированных зубов (21,28%) наблюдали полное восстановление функции, 22 (23,4%) имели воспалительную резорбцию, а 52 (55,32%) - заместительную резорбцию. Частота резорбции корня в зубах с экстра-альвеолярным временем более 30 минут (68 из 82, 82,93%) была значительно выше, чем у зубов, пересаженных в течение 30 минут после авульсии (6 из 12, 50,0%) при уровне значимости $p=0,01$.

Вывод и обсуждение. Зубы с несформированным корнем имеют широкие апикальные отверстия и обильное кровоснабжение, что благоприятно для реваскуляризации. Тем не менее, настоящее исследование показало, что реплантированные зубы с несформированным корнем имели более низкую выживаемость, по сравнению с зубами со сформированным корнем ($p=0,006$). Низкая выживаемость зубов с несформированным корнем может быть связана с более высокой частотой ремоделирования кости у детей, что приводит к прогрессирующей резорбции. Кроме того, результаты данного исследования показали, что у после реплантации достаточно высок процент исходов с заместительной резорбцией (55,32%), что можно связать с несвоевременной реплантацией зуба и длительным экстра-альвеолярным периодом. Наблюдалось достоверное ($p=0,01$) увеличение частоты резорбции корня у зубов с более длительным экстра-альвеолярным периодом. Таким образом, экстра-альвеолярное время и стадия формирования корня – факторы, которые несомненно влияют на окончательный прогноз зуба после его реплантации. Исходя из результатов данного исследования, можно сделать следующие выводы: самые оптимальные зубы для реплантации – зубы с завершенным формированием корня; сокращение экстра-альвеолярного времени до 30 минут достоверно снижает частоту резорбции корня.

Список литературы:

1. Andreasen J.O., Andersson L. Avulsions. Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth. 4th edn. – Oxford, UK: Blackwell Munksgaard, 2007. – P. 444-88.
2. Andreasen J.O., Borum M.K., Jacobsen H.L., et al. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 4. Factors related to periodontal ligament healing // Endod Dent Traumatol. – 1995. Vol. 11. – P. 76-89.
3. Andreasen J.O., Borum M.K., Jacobsen H.L., et al. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 2. Factors related to pulpal healing // Endod Dent Traumatol. – 1995. Vol. 11. – P. 59-68.

4. Barbizam J.V., Massarwa R., da Silva L.A., et al. Histopathological evaluation of the effects of variable extraoral dry times and enamel matrix proteins (enamel matrix derivatives) application on replanted dogs' teeth // Dent Traumatol. – 2015. Vol. 31 – P. 29-34.
5. Pohl Y., Filippi A., Kirschner H. Results after replantation of avulsed permanent teeth. I. Endodontic considerations // Dent Traumatol. – 2005. Vol. 21. – P. 80-92.
6. Ritwik P., Massey C., Hagan J. Epidemiology and outcomes of dental trauma cases from an urban pediatric emergency department // Dent Traumatol. – 2015. Vol. 31. – P. 97-102.

ФТИЗИАТРИЯ**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАСКИНТЕСТА КАК МЕТОДА ВЕРИФИКАЦИИ
ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ****Козлова Анна Васильевна***канд. мед. наук, доцент кафедры Тюменского ГМУ**РФ, г. Тюмень**E-mail: kozlova888967@list.ru***Лазарева Лия Владимировна***студент Тюменского ГМУ**РФ, г. Тюмень**E-mail: lisena-lika@mail.ru***Вальц Инна Александровна***студент Тюменского ГМУ**РФ, г. Тюмень**E-mail: inna.valtc@gmail.com***ANALYSIS OF EFFICIENCY OF DIASKINTEST AS A METHOD OF VERIFICATION
OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN****Anna Kozlova***Candidate of Medical Sciences, Associate Professor**Russian Federation, Tyumen***Liya Lazareva***student of Tyumen State Medical University**Russian Federation, Tyumen***Inna Valts***student of Tyumen State Medical University**Russian Federation, Tyumen***АННОТАЦИЯ**

Действующим законодательством Российской Федерации определен порядок туберкулинодиагностики среди детского населения. Однако является ли Диаскинтест столь специфичным и высокоэффективным маркером туберкулеза, чтобы полностью на него полагаться. Данному вопросу посвящена статья на основании имеющихся данных научных исследований за последние 5 лет.

ABSTRACT

The current legislation of the Russian Federation defines the procedure for tuberculin diagnosis among the child population. However, is Diaskintest such a specific and highly effective marker of tuberculosis to rely on it completely. This article is devoted to the article on the basis of available research data for the last 5 years.

Ключевые слова: Диаскинтест, проба Манту, туберкулинодиагностика, антиген туберкулезный рекомбинантный.

Keywords: Diaskintest, Mantoux test, tuberculin diagnosis, recombinant tuberculosis antigen.

Актуальность. По данным ВОЗ ежегодно диагноз туберкулеза устанавливается 10,4 млн человек, на 100 тысяч населения приходится 142 случая [12].

В настоящее время, в связи с полиморфизмом клинических проявлений туберкулёза, его патоморфологи-

ческими особенностями, схожестью с неспецифическими заболеваниями органов дыхания и отсутствием выделения МБТ у большинства детей диагностика этой патологии затруднительна [16]. В связи с этим актуальной проблемой фтизиатрии является улучшение качества превентивной диагностики и химиопрофилактики туберкулеза у детей и подростков [14].

Согласно приказу МЗ РФ № 951 иммунологическая диагностика туберкулеза у детей и подростков в настоящее время проводится посредством специфических диагностических тестов: пробу Манту проводят детям от 12 месяцев до 7 лет, далее с 8 до 17 лет включительно один раз в год с препаратом Диаскинтест (ДСТ) [15].

Определенные трудности в интерпретации пробы Манту возникают из-за её низкой специфичности, обусловленной перекрестной сенсибилизацией с вакцинным штаммом БЦЖ, за счет чего до 59,0% реакций бывают ложноположительными. Дифференцировка при оценке реакции на туберкулин представляет трудности. В случае лиц с локальными формами туберкулеза, при аллергической патологии и имеющихся очагах неспецифической инфекции, а также впервые инфицированных микобактериями или ранее переболевших и вакцинированных БЦЖ лиц, положительная проба Манту может сохраняться длительное время [46]. В результате избыточной диагностики туберкулезной инфекции происходит безосновательное назначение превентивной терапии, а также ненадлежащая оценка положительных реакций, трактуемых как показатель поствакцинальной аллергии [5, 37].

В настоящее время при положительных результатах пробы Манту для дифференциальной диагностики вакцинальной и инфекционной аллергии используется кожная проба с препаратом ДСТ. Положительный результат пробы ДСТ является показателем активности туберкулезной инфекции и показанием для проведения химиопрофилактики [43]. В связи с внедрением ДСТ количество детей с туберкулезом значительно уменьшилось [9, 37].

Внедрение пробы с ДСТ в практику позволяет достаточно четко разграничить два состояния. Первое – состояние инфицированности организма с присутствием в нем персистирующих, не вирулентных МБТ, возможно в виде L-форм. В этом случае туберкулиновая проба будет положительной, а проба с ДСТ – отрицательной. Состояние инфицированности не требует диагностики (в клиническом плане) и, следовательно, лечения. Второе – состояние латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) с наличием в организме вирулентных МБТ без клинико-рентгенологических проявлений. В данной ситуации будут положительными пробы и с туберкулином, и с ДСТ. Состояние ЛТИ требует диагностики и превентивного лечения. [17]. Трансформация состояния зараженности в состояние ЛТИ допустима при изменении реактивности организма, снижении его общей резистентности и специфического иммунитета [17].

Между тем, анализируя реальные эпидемиологические данные, независимые фтизиатры полагают,

что именно широкое внедрение ДСТ привело к занижению точных показателей заболеваемости туберкулезом. По данным М. В. Шиловой, его применение при массовых скринингах детей и подростков не предоставляет возможности своевременно выявить активный туберкулез примерно у 30% детей и 20% подростков из общего числа обследованных с помощью пробы Манту. В 1,7 раза увеличилась заболеваемость туберкулезом детей и подростков в VI ГДУ [54].

Кроме того, рядовых врачей-фтизиатров и педиатров тревожат разной степени тяжести нежелательные реакции на ДСТ, не предусмотренные инструкцией [21]. **Ошибка! Закладка не определена.** При клинических испытаниях препарата подобных реакций не выявили. В соответствии с «Рекомендациями по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (раствора для внутрикожного введения)» эпизодически отмечаются непродолжительные признаки общей неспецифической реакции в виде гипертермии, цефалгии и недомогания [38].

Таким образом, в связи с насущной эпидемиологической ситуацией актуализируется вопрос раннего выявления и отслеживания динамики течения туберкулеза, а так же верной оценки результатов туберкулиновых проб в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов (иммунный статус, аллергоанамнез, клиническая форма туберкулеза и др.).

Цель: провести сравнительный анализ диагностической эффективности проб Диаскинтест и Манту у детей на основании обзора актуальной литературы.

Материалы и методы: Проанализирован 61 литературный источник за 2013 - 2018 г. по вопросу туберкулинодиагностики у детей.

Результаты. Рассмотренные нами работы на тему туберкулинодиагностики с помощью ДСТ противоречивы.

Барминой Н.А. ретроспективно исследованы результаты ежегодного обследования на туберкулез 22037 школьников с III, IV, V группами здоровья с использованием сплошного метода. Использование ДСТ в 8,4 раз показало снижение числа случаев, требующих консультации фтизиатра, против диагностики с пробой Манту. В сравнении с традиционным методом гиперергические реакции на пробу с Диаскинтестом определяют в 6 раз реже. В результате, диспансерному наблюдению у врача-фтизиатра подлежали 99,2% детей от числа направленных на консультацию, тогда как только 23,4% детей направлены по результатам массовой туберкулинодиагностики. Таким образом, аргументированно направление детей к врачу-фтизиатру, в связи с увеличением показателя в 4,2 раза, в том числе детей и подростков с разного рода соматической патологией. Выявленные активные формы туберкулеза методом Диаскинтест составили 0,4 на 1000 обследованных, когда для пробы Манту этот показатель составил 0,1 [5,8,45,48].

Следует уделить внимание прежде всего раннему выявлению туберкулеза, в том числе среди контактных лиц из очагов туберкулезной инфекции. Этому аспекту посвящена работа Шовкуна Л.А [56]. Автор исследовал с помощью туберкулинодиагностики 220 контактных детей. При проверке результатов пробы Манту у 10 человек проба была отрицательной, у 18 – сомнительная реакция, у 174 – положительная, у 18 – гиперэргическая реакция. Результаты ДСТ отличались – 145 проб были отрицательными, 4 пробы сомнительными, 64 результата положительных, 6 гиперэргических реакций. Контактных с гиперэргическими, сомнительными, положительными результатами ДСТ (74 (33,8%± 3,2) обследованных), обследовали методом КТ. В результате, у 32 человек (14,7±2,4%) обнаружены рентгенологические признаки активного туберкулеза, 15 человек (6,9±1,7%) имели остаточные посттуберкулезные изменения. Таким образом, результаты пробы Манту истинно не отличались у лиц с активным туберкулезом, остаточными явлениями и у лиц без патологических изменений по результатам КТ, тогда как результаты Диаскинтеста имели существенные различия [24]. По мнению автора, снижение частоты гиперэргических реакций по результатам ДСТ у лиц с остаточными изменениями перенесенного туберкулеза указывают на угнетение иммунного ответа и являются критерием активности течения [39].

Также Шовкун Л.А. считает, что ДСТ можно использовать для определения высокого риска развития активного туберкулеза и о необходимости в превентивной терапии. Выделение обследуемых согласно показателям пробы ДСТ сделает возможным снизить медикаментозную нагрузку на организм больных с МБТ-позитивными результатами на пробу Манту при МБТ-негативном результате на ДСТ [55].

Согласно результатам сплошного многоцентрового ретроспективного анализа, проведенного Научно Исследовательским Институтотом фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, каждый второй пациент в лечебном учреждении всвязи с заболеванием туберкулезом получает превентивную терапию без доказанного основания. Большая доля позитивных результатов на туберкулиновую реакцию обнаружена у 80,1% соматических пациентов, вдобавок нет характерных показателей «виража» туберкулиновых реакций, что не дает каче-

ственно определить пациентов с подозрением на туберкулезную инфекцию. По условиям исследования профилактическое лечение проводилось детям с сомнительными и положительными результатами пробы с ДСТ. Применение Диаскинтеста позволило выявить локальный туберкулез у каждого четвертого пациента с позитивными реакциями на тест в стационаре [5].

О значимости ДСТ в диагностике локальных форм туберкулеза говорит Ахмедова Т.Е. В её исследовании из 61 ребенка, получающих лечение в детском противотуберкулезном отделении, с помощью ДСТ в 88,5% выявлено активный туберкулезный процесс, однако, как подчеркивает автор, отрицательный результат ДСТ не исключает наличие туберкулеза [7].

Так, Дьяченко О.А. выделил из 1165 детей группы риска от 1 до 14 лет из VIA, VIB, VIB ГДН посредством оценки реакции на пробу Манту и ДСТ [13]. Проведенный анализ показал, что внедрение ДСТ у детей с целью определения туберкулезной инфекции (из 61,4% с положительной пробой Манту только 3,5% положительны по ДСТ) и выявления локальных форм туберкулеза дает возможность использовать данный метод при отборе групп риска на участке врача-фтизиатра и педиатра, для осуществления эффективной превентивной терапии и углубленной диагностики на туберкулез.

Идентификация с помощью пробы с препаратом ДСТ, по мнению Труна Е.В., повысила эффективность диагностики локальных форм туберкулеза на 22,9%, что позволило избежать гипердиагностики туберкулезной инфекции в 20,7%. С помощью туберкулинодиагностики он проанализировал 111 детей в возрасте до 17 лет, поступивших из общей лечебной сети с подозрением на туберкулез. У большинства пациентов зафиксированы положительные (76,6%) и гиперергические (20,7%) результаты пробы Манту. Отрицательный результат отмечен лишь у одного пациента (0,9%), а сомнительный – у двух (1,8%). Все варианты результатов пробы ДСТ имели место примерно в равных отношениях и только незначительно преобладали гиперергические результаты. Отрицательный результат зафиксирован у 25 человек (22,5%), сомнительный – у 25 человек (22,5%), положительный – у 26 человек (23,4%), гиперергический – у 35 (31,5%) [46]. Соотношения двух проб отражены в таблице 1.

Таблица 1.

Соотношение реакции на пробу Манту и ДСТ в исследуемой группе

Проба Манту	ДСТ
Отрицат. (1 чел)	Отрицат. (1 чел)
Сомнит (2 чел)	Сомнит (2 чел)
Положит. Нормергич. (85 чел)	Отрицат. (18 чел.) Сомнит. (21 чел.) Положит. Нормергич. (23 чел.) Гиперергич. (23 чел.).
Гиперергич. (23 чел)	Отрицат. (4 чел.) сомнит. (4 чел.) положит.нормергич. (3 чел.)

гиперергич. (12 чел.).

ДСТ показал высокую диагностическую значимость при проведении диагностических мероприятий. Положительный результат при наличии клинико-рентгенологических данных за туберкулез и при отсутствии МБТ позволяет сократить сроки перевода в профильное лечебное учреждение пациентов с туберкулезом. По данным Поваляевой Л.В. и её соавторов из 258 пациентов пульмонологического отделения с подозрением на туберкулез у 73% был подтвержден развивающийся туберкулезный процесс, ложноположительный результат ДСТ выявлен в 23,5% случаев. Соответственно, ДСТ может быть включен в диагностический минимум при диагностике туберкулеза в пульмонологическом центре. Благодаря применению этого метода сроки выявления туберкулеза можно сократить до недели [35].

Также заслуживает отдельного внимания вопрос детей с отягощенным аллергоанамнезом [32, 33, 40, 41]. Амосова Е.А. отметила, что среди исследуемых 111 детей, направляемых к фтизиатру по результатам скрининга по пробе Манту для диагностики туберкулезной инфекции, значительную часть составляют дети с аллергическими заболеваниями (43 человека) [6]. Для дифференциальной диагностики инфекционного и вакцинального характера пробы проводился ДСТ [37,52]. В раннем периоде первичной туберкулезной инфекции не обнаружилось существенной разницы в возрасте и половой принадлежности среди детей страдающих атопическим дерматитом и детей без аллергии. Среди факторов риска по туберкулезу в обеих группах социальные факторы составляют 30,2–32,3%, у детей с атопическим дерматитом чаще отмечается неэффективная вакцинация (13,6%). **Ошибка! Закладка не определена.** По результатам иммунодиагностики, у детей с атопическим дерматитом отмечается более низкая (60%) чувствительность к туберкулину по пробе Манту по сравнению с детьми без аллергических заболеваний (21,5%). Пробы ДСТ у всех детей с атопическим дерматитом были отрицательные, у детей без аллергических заболеваний положительные в 20,6% случаев. У детей с атопическим дерматитом в двух случаях (4,6%) отмечалась неспецифическая реакция в виде «волдыря» с последующим исчезновением. Реакции были связаны с приемом пищевых продуктов (в одном случае шоколад, в другом цитрусовые) [18,34].

ДСТ можно использовать также в качестве маркера для продолжения терапии. Казаринова З.В. провела анализ медицинской документации 40 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет. Обследуемые подразделялись группы по 20 человек в зависимости от активности туберкулезного процесса. Результативность лечения на стационарном этапе были проанализированы данные иммунодиагностических проб Манту с 2 ТЕ ППД-Л и ДСТ через 1 и 3 месяца [16].

При диагностике заболевания туберкулезом в 1-й и во 2-й группах результаты пробы Манту (гипер-

ергическая чувствительность 42,8% и 47,7% соответственно) и ДСТ (гиперергическая чувствительность 70% и 83% соответственно) достоверно различаются.

Через 1 месяц терапии у пациентов группы с активным туберкулезом по результатам реакции с туберкулином превалировала положительная выраженная (31,2%) и умеренная (43,7%) чувствительность, а по ДСТ – гиперергическая (50%). У пациентов группы 2 (туберкулез в стадии клинического излечения) по результатам обеих проб преобладала только гиперергическая (88,9%) чувствительность. То есть значимого снижения иммунологических проб не происходило. Через 3 месяца после терапии у пациентов 1-ой группы при оценке размеров папулы пробы Манту преобладала положительная выраженная (62,5%) чувствительность и гиперпробы (37,5%), а по ДСТ достоверное снижение чувствительности до позитивных выраженных (63,8%) и умеренных (27,2%) результатов. У пациентов группы 2 и при реакции с туберкулином и при ДСТ доминировала выраженная положительная (100% и 20% соответственно) и гиперергическая (у ДСТ 80%) чувствительность. Что свидетельствует о сохранении активности туберкулеза и более медленной регрессии иммунологических проб в данной группе пациентов. У лиц 1-й группы реакция Манту и ДСТ достоверно уменьшаются по истечении 3 месяцев терапии, но снижение проб с ДСТ более значительно. У лиц 2-й группы установлено незначительное снижение чувствительности по пробе Манту, а реакция на ДСТ напротив нарастает, как спустя 4 недели, так и после 3 месяцев, что предполагает продления терапии и наблюдения в этой группе. **Ошибка! Закладка не определена.**

Также существует ряд работ, которые показывают, что роль ДСТ как универсального метода туберкулинодиагностики преувеличена.

Исследование Савватеевой В.Г. подтверждает опубликованный ВОЗ в 2011 г документ о низкой прогностической ценности ДСТ при выявлении лиц «с высоким риском прогрессирования ЛТИ в активное заболевание» [29]. В своём она выделила две группы. Первая (46 детей) – дети 4-9 лет с туберкулезом в анамнезе, вторая – группа сравнения (45 детей) без туберкулеза (с отрицательной пробой Манту). В исследуемой группе реакция на ДСТ у 54,3% была отрицательной, у 4,4% – сомнительной, только у 30,4% пациентов – сформировалась папула более 5 мм. Автор объясняет это наличием в препарате только двух антигенов, в то время как в туберкулине более 16 природных белков, определяющих патогенность *M. Tuberculosis*, что объясняет диагностику посредством Диаскинтеста только высшей степени специфической чувствительности к чужеродным белкам микобактерии [2,50]. Таким образом, по мнению Савватеевой В.Г. этот тест не решает проблему выявления ЛТИ, раннего периода первичной туберкулезной инфекции, риск активации туберкулеза [44]. А соответственно при широком использовании ДСТ у детей старше 8 лет будет затруднительно диагностировать

первоначальные стадии прогрессирования туберкулезной инфекции, как результат своевременно не будут проведены лечебно-профилактические мероприятия, ухудшится выявление детей с активным туберкулезом в ранней стадии.

Особого внимания заслуживает вопрос отрицательного ДСТ при подтвержденной туберкулезной инфекции. К примеру, Яровой Ю.А. исследовано 54 ребенка с туберкулезом и отрицательным ДСТ. У 50,0% детей – инфицирование МБТ; у 29,6% детей – сформированы остаточные посттуберкулезные изменения и у 20,4% детей – активный туберкулез. В структуре форм активного туберкулеза преобладал туберкулез ВЛУ с очагами отсева в легочную ткань – у 36,4% детей; генерализованный туберкулез был у 27,3% детей; ограниченные формы: туберкулеза ВЛУ – в 27,3% и в 9,1% случаев – ПТК. У 27,3% детей имело место сочетание заболевания туберкулезом с ВИЧ-инфекцией. Из этого следует, что отсутствие бактериовыделения при пробе ДСТ наблюдается при разнообразном течении туберкулезной инфекции у детей, что требует комплексной оценки данных углубленной фтизиатрической диагностики [58].

Михайловым С.Г. были ретроспективно оценены 18 детей 3-13 лет с локальными формами туберкулеза с отрицательным ДСТ. Период от момента, когда было необходимо, но не проведено тщательное клиническое обследование у детей IV и VI групп риска с отрицательной реакцией на ДСТ, до ее конверсии в положительную с последующим проведением КТ и выявлением специфического туберкулезного процесса составлял от одного до трех лет. Поэтому всем детям из групп риска (в соответствии с данными реакции Манту и фактом контакта) не смотря на показатели ДСТ требуется клинический мониторинг с необходимым выполнением КТ. Согласно полученным данным, детям с монотонной нормергической реакцией на пробу Манту без дополнительных факторов риска следует делать ДСТ каждые два года для дальнейшей оценки и исследования [24].

Корецкой Н.М. проанализировано обследование детей с впервые выявленными посттуберкулезными изменениями легких и ВЛУ в возрастной группе от 0 до 14 лет при постановки их на учет в ША ГДУ [19]. При применении пробы Манту отмечались позитивные результаты у всех обследуемых, а при ДСТ лишь в 45,7±7,3%. В соответствии с исследованиями в случае ДСТ, наблюдалась умеренно выраженная чувствительность (6,5±3,6) в меньшей степени, чем по пробе Манту (47,8±7,3%). Эти данные не дают 100% значимости как критерия формирования ША ГДУ в случае ДСТ, по сравнению с пробой Манту. Автор считает сомнительным предположение о возможности использования ДСТ в диагностике активности туберкулезного процесса, выявляемого в фазе регресса. Возможно это может помочь в более достоверной оценке детской пораженности туберкулезом. По мнению автора, применение только ДСТ для скринингового обследования детей, не дает в полной мере организовать полноценную группу риска рецидива туберкулеза, так как в 59,3% случаев дети с призна-

ками спонтанно излеченного туберкулеза не наблюдаются в диспансерной группе по причине отрицательного результата ДСТ [27,39]. Таким образом, пробу Манту как скрининговый метод требуется применять и в дальнейшем всем детям данной возрастной группы [19,26,30].

Михеевой И.В. был проведен ретроспективный анализ частоты развития активных форм туберкулеза на основании результатов первичной диагностики групп 1705 детей с положительной реакцией на пробу Манту и отрицательной на ДСТ [25]. У 1,7% пациентов при обследовании был диагностирован туберкулез, в том числе с выделением МБТ. При повторной диагностике у некоторых лиц изменились результаты ДСТ, однако у основной массы исследуемых по истечении 4 и 12 месяцев не обнаружены положительные результаты. Отсюда следует, что в результате замены пробы Манту на ДСТ дети без видимых клинических проявлений могут долгое время оставаться без требующейся медицинской помощи [3]. **Ошибка! Закладка не определена.** Отрицательные показатели при ДСТ имеют место как при генерализованных процессах с выраженным иммунодефицитом, так и при локализованном процессе легочной и внелегочной формах [30]. При однократной первичной диагностике препаратом ДСТ не были выявлены все подлежащие диспансерному учету дети с выражом туберкулиновой пробы. Данные проблемы способствуют несвоевременному назначению или отсутствию превентивного лечения [23].

Низкая чувствительность ДСТ в раннем периоде туберкулезного инфицирования объясняется недостаточным уровнем в организме сенсибилизированных Т-клеток. Таким образом, правомерно появление положительных реакций после латентного периода инфекции или в конце него, когда кумуляция сенсибилизированных Т-клеток достаточна. В случае пробы Манту в составе имеется 20 небольших природных белков МБТ, идентичных соответствующим протеинам возбудителя. Благодаря этим белкам возникает иммунный ответ в организме. По мнению автора, необоснованно исключать пробу Манту из скрининга туберкулезной инфекции [20].

Следовательно, пробы Манту и ДСТ являются взаимодополняющими и ДСТ не должен заменять пробу Манту в диагностике туберкулеза. Проба Манту может служить информативным методом диагностики на протяжении многих лет при условии ее систематической реализации [42,60].

Согласно исследованию Мякишевой Т.В., также имеет смысл назначение обоих проб одновременно для оценки эффективности превентивной терапии туберкулеза и выполнение контрольной иммунодиагностики через 3 и 6 месяцев после курса лечения [4,28,45,48]. Сниженная чувствительность пробы с ДСТ у больных туберкулезом объясняется тем, что на выраженность реакции ГЗТ, определяемой в этом методе, влияет состояние клеточного иммунитета организма [17]. Большая часть отрицательных реакций на ДСТ обнаружены у лиц с выраженным снижением клеточного иммунитета при туберкулезном процессе (эмпиема, диссеминированная и генерализованная

форма). В свою очередь специфичность пробы с ДСТ была ниже у онкологических больных (67%), чем у пациентов с неспецифическими заболеваниями легких. Автор считает возможным изменение реактивности организма при онкологическом процессе, а также снижение его резистентности и иммунитета [49]. В данных условиях персистирующие МБТ могут прогрессивно размножаться и постепенно усиливается сенсибилизация организма к МБТ, что проявляется положительной реакцией пробы с ДСТ [31].

Отдельно следует поговорить о иммунокомпрометированных пациентах. В исследование Ванеева Т.В. включила 75 больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, которым была выполнена кожная проба с ДСТ [11]. У всех пациентов туберкулезный процесс был выявлен впервые и в подавляющем количестве случаев (97,3%) был определен как активная форма. Для всех лиц была характерна поздняя стадия ВИЧ-инфекции и в 40,0% случаев определена как 4Б, а в 60,0% как 4В. У большинства больных выявлено прогрессирование процесса (77,3%), при этом антиретровирусную терапию на момент исследования принимали 57,3% больных. ДСТ показал низкую эффективность у этой группы пациентов, что дало только 22,7% положительных результатов. Так, выраженная иммуносупрессия с количеством CD4+ Т-клеток менее 50 кл/мкл. стала ограничением для применения этого метода. В связи со сложностью диагностики вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных на поздних стадиях, предполагается, что использование ДСТ не сможет значительно расширить возможности лабораторной диагностики в диагностике активного туберкулеза у этой группы больных [36,59].

Диаскинтест может быть использован в исследовании туберкулёза мочеполовой системы, но положительный результат не является достоверным для постановки диагноза, а лишь служит причиной для проведения более глубокого обследования с применением пробы Манту, представляющую высокую диагностическую эффективность [51]. Чувствительность ДСТ и пробы Манту можно сопоставить (78,6% и 82,8%), при небольшом превосходстве классического метода. Специфичность пробы Манту выявлена в 92,3%, в результате чего она является важной в дифференциальной диагностике туберкулеза мочеполовой системы и неспецифических урогенитальных инфекций. Меньшей специфичностью (23,1%) отличился ДСТ, что свидетельствует о большом числе ложноположительных результатов. По данным исследований известно, что аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении вырабатывается генетически модифицированной культурой кишечной палочки BL21(DE3)/pCFP-ESAT. Так как кишечная палочка имеет ведущую роль в развитии инфекций мочевыводящих путей, автор предполагает, что причина ложнопозитивных результатов определена перекрестной иммунологической реакцией организма на антигены *E. coli*, которые могут входить в состав ДСТ [61].

Помимо этого, Кривохиж В.Н. представил к рассмотрению иные случаи негативных реакций на аллерген внутрикожный рекомбинантный в виде повышения температуры, болевых ощущений в руке, сопровождаемых отеком верхней конечности от кисти до локтя с яркой гиперемией кожных покровов, обширного отека с высыпаниями по типу герпетических. Аллерген туберкулезный рекомбинантный, безусловно, может вызывать у доли обследуемых непредвиденные нежелательные локальные и общие реакции гиперчувствительности I типа [21].

В развитии основных проявлений реакций чрезвычайной чувствительности следует обозначить анафилактические реакции и парагиперергические состояния, спровоцированные глобулинами, входящими в состав препаратов генной инженерии, а также компонентами микробиологического синтеза или питательной среды. С профилактической целью ввиду более опасных побочных явлений требуется наблюдение лиц, которым проводится постановка пробы не меньше 15 минут после постановки проб и иметь необходимую готовность для проведения неотложных мероприятий. По мнению автора, уместным будет внедрение в нашей стране регистрации побочных реакций немедленного типа после проведения иммунологических проб Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтеста, принимая во внимание при этом степень тяжести **Ошибка! Закладка не определена.**

Вывод. Аллерген туберкулезный рекомбинантный дает возможность значительно увеличить эффективность скрининга туберкулезной инфекции и определить группы риска среди больных, не наблюдаемых в противотуберкулезном диспансере, к которым относятся больные с неспецифическими заболеваниями дыхательных путей и мочеполовой системы, сахарным диабетом, а также пациенты получающие терапию гормональными препаратами и т. д. **Ошибка! Закладка не определена.** Рациональность диагностического обследования всех детей школьного возраста и подростков, при помощи пробы с препаратом ДСТ доказывается высокой специфичностью пробы, тогда как каждый пятый школьник с положительными реакциями болел локальным туберкулезом [5].

При диагностике локальных форм туберкулеза с использованием препарата ДСТ показатель эффективности значительно выше, чем при использовании пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. По данным авторов, чувствительность аллергена туберкулезного рекомбинантного у детей с активной туберкулезной инфекцией составляет 88,5–100%, что в сравнении с пробой Манту 2 ТЕ ППД-Л обуславливает более высокую специфичность ДСТ (90-100%). При использовании ДСТ отсутствуют реакции у здоровых людей, среди которых могут определяться и положительные реакции у вакцинированных БЦЖ лиц [16].

Выявляемость положительных реакций данной пробы ДСТ варьирует при разной активности туберкулезного процесса у детей в 6 ГДУ - 27–19%, у детей с активным туберкулезным процессом в 1 группе

учета -88,5–96,9%, в 3а группе учета - 59–66%. В общем у 13-15% детей с высокой вероятностью может быть интерпретирована ЛТИ [48].

Чувствительность аллергена туберкулезного рекомбинантного увеличивается при пребывании обследуемого в очаге инфекции, при контакте с бактериовыделителем, высокой микобактериальной нагрузки, а также на поздних стадиях заболевания, когда целью массового скрининга служит выявление ранних стадий инфицирования детей и подростков, в т.ч. с неустановленным контактом с бактериовыделителем.

Выраженная чувствительность и специфика ДСТ дает возможность применять кожную пробу с препаратом в целях дифференциальной диагностики и детализации активности туберкулезного процесса, диагностики ЛТИ [47]. Высокая восприимчивость и специфичность аллергена туберкулезного рекомбинантного объясняет его применение в группах высокого риска, в очагах туберкулезной инфекции [39]. При ДСТ чаще выявляется положительный результат при активном туберкулезном процессе, чем при инфицировании МБТ - у инфицированных МБТ детей без заболевания – 34,5%, при развившемся туберкулезе – 80,8% [22].

Авторы отмечают, что использование ДСТ ограничено если у пациента интерпретированы различные заболевания кожи и аллергические патологии, а также недавно перенесенные инфекционные болезни. Тем не менее отрицательная реакция зачастую выявляется и у больных активными формами [29,33,60].

В соответствии с данным Шилец Ю.Г., у пациентов с различными формами туберкулезного процесса такими как диссеминированная, инфильтрат, очаговая, туберкулема, туберкулезный плеврит, диагностировались ошибочно отрицательные реакции [53].

Увеличение выявления МБТ-негативных реакций на аллерген туберкулезный рекомбинантный отмечается при специфической терапии и в фазах начинающегося регресса туберкулезного процесса [57]. На начальных стадиях инфицирования микобактериями и начальных этапах развития туберкулезного процесса, а также в отдельных случаях у лиц с установленным диагнозом реакция на ДСТ может быть отрицательной [1]. В случае с больными ВИЧ-инфекцией, данная категория является группой, чувствительность которой проявляется в меньшей степени чему у пациента не имеющего ВИЧ-инфекции [49,54,58].

Список литературы:

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Мед. совет. – 2015. – № 4. – С. 30-35.
2. Аксенова В.А. Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Довгальук И. Ф. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей // Мед. альянс. – 2015. – № 3. – С. 10-23.
3. Аксенова В.А., Барышникова Л.А. Эффективность аллергена туберкулезного рекомбинантного при раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети. Вопросы современной педиатрии. 2015; 3: 358–362.
4. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М., Казаков А.В., Пахлавонова А.Д. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т.96, №1. – С. 11-17.
5. Аксенова, В.А. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. / Аксенова В.А., Барышникова Л.А, Клевно Н.И. // Медицинский совет. – 2015. - №.4, С.30-35.; Медицинский альянс. – 2015. – № 2, С. 5-11.
6. Амосова Е.А. Особенности иммунодиагностики туберкулезной инфекции у детей с атопическим дерматитом. / Амосова Е.А., Зонтова Е.А., Бородулин Б.Е., Еременко Е.П., Ахмерова Т.Е., Мигачева Н.Б. // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. - № 2 (53). С. 25-31.
7. Ахмерова Т.Е. проба манту и диаскинтест в диагностике туберкулеза у детей / Актуальные проблемы фтизиатрии и пульмонологии : сборник научных трудов / [Ред. коллегия – Б.Е Бородулин, Е.А. Бородулина, И.Л. Цыганков, Л.В. Поваляева. – Самара : ООО «Офорт» : ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, 2014. – 120 с
8. Бармина Н.А., Барышникова Л.А., Шурыгин А.А., Рейхардт В.В. Скрининг латентной туберкулезной инфекции с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного. Туберкулез и болезни легких. 2016;94(5):56-60.
9. Барышникова Л.А., Аксенова В.А. Туберкулез у детей и подростков в Приволжском федеральном округе и современные тенденции его выявления // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016. №3. С. 22–24.
10. Бородулина, Е.А. Особенности иммунодиагностики локальных форм туберкулеза у детей. / Бородулина Е.А., Ахмерова Т.Е., Васнева Ж.П., Еременко Е.С., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. - 2015. - № 4 (83), С. 18-22.
11. Ванеева, Т.В. Результаты применения иммунологических методов диагностики туберкулеза in vivo и in vitro у больных ВИЧ-инфекцией. / Ванеева Т.В., Куликовская Н.В., Краснова М.А., Бондаренко Г.В., Рыманова И.В., Собкин А.Л., Сафонова С.Г. // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2016. - № 2. С. 66-71.

12. Васильева И. А. Остановить болезнь века! // Здоровье человека. - 2017. - № 7. - С. 2-7.
13. Дьяченко, О.А. Сравнительный анализ чувствительности теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей г. Хабаровска из групп высокого риска по туберкулезу. / Дьяченко О.А., Дрибенец Е.С. // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2015. – № 2, С. 45-47.
14. Золотарева А.В., Эназарова Н.О., Байке Д.Е. Применение метода "диаскинтест" в диагностике туберкулеза в забайкальском крае. В сборнике: Медицина завтрашнего дня Материалы XVII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 65-летию Читинской государственной медицинской академии : сборник научных трудов. Читинская государственная медицинская академия . 2018. С. 207-209.
15. Кабанец, Н.Н. Сравнительная оценка эффективности иммунологических тестов у детей из групп риска в томской области. / Кабанец Н.Н., Филинук О.В., Уразова О.И., Морозова К.С., Колоколова О.В. // Бюллетень сибирской медицины. - 2016. - 15. (№ 5). С. 30-38.
16. Казаринова, З.В. Сравнительная характеристика использования пробы Манту и Диаскинтеста для оценки эффективности лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. / Казаринова З.В., Пылаева А.А. // Смоленский медицинский альманах. -2018. - № 1. С. 142-144.
17. Кибрик, Б.С. Результаты использования пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным среди здорового населения, у находившихся в контакте с больными туберкулезом лиц и пациентов фтизиатрического стационара. / Кибрик Б.С., Мельников В.П. // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2015. - № 1. С. 36-39.
18. Кожные иммунологические тесты для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков: аналитический обзор / Е.С. Овсянкина, М.Ф. Губкина, Л.В. Панова и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. № 2 (87). С. 26–33.
19. Корецкая, Н.М. Значение пробы манту с 2 ТЕ ППД-Л и диаскинтеста в формировании группы риска рецидива туберкулеза у детей со спонтанным излечением специфического процесса. /Корецкая Н.М., Загоруйко О.В., Логунова Н.А., Наркевич А.Н. // Педиатрия. -2016. - 95 (№ 2), С. 72-77.
20. Королюк А.М. Анализ причинно-следственных связей запаздывающей и реактогенной туберкулинодиагностики у детей и подростков / А.М. Королюк, В.Н. Кривохиж // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. - Т. 7 № 1. – С.161-162.
21. Кривохиж В.Н. Риск развития у детей непредвиденных побочных реакций на аллерген туберкулезный рекомбинантный. / Кривохиж В.Н., Королюк А.М. // Детские инфекции. - 2016. - Т. 15. № 1. С. 55-59.
22. Лозовская, М.Э. Сопоставление лабораторных тестов quantiferon, тубинферон и диаскинтеста у детей с туберкулезной инфекцией. / Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П., Дементьева Е.А., Шибакова Н.Д., Васильева Е.Б., Ключкова Л.В. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2016. - 61 (№ 12). С. 838-842.
23. Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951). М.: МЗ РФ, 2014.
24. Михайлов, С.Г. Сравнительный анализ результатов туберкулинового теста с 2 ТЕ PPD-L у детей из групп риска с различными реакциями на тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным "диаскинтест". / Михайлов С.Г. // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. - 2017. - № 1. С. 59-61.
25. Михеева, И.В. Ранняя диагностика туберкулеза у детей на современном этапе. / Михеева И.В., Бурдова Е.Ю. // Педиатрия. -2016. - 95 (№ 3), С. 135-139.
26. Мордык А.В., Цыганкова Е.А., Ароян А.Р. Методы выявления туберкулеза у детей раннего возраста в разные временные периоды. Поликлиника. 2015; спецвыпуск № 1: 38–42.
27. Мотанова Л.Н., Коваленко Г.Е., Попова Ю.В. Опыт применения диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемической ситуацией // Туберкулез и болезни легких. 2014; 4: 34–39.
28. Мякишева, Т.В. Оптимизация применения кожных тестов для диагностики и оценки эффективности лечения различных форм туберкулезной инфекции у детей. / Мякишева Т.В., Рашкевич Е.Е., Авдеева Т.Г. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2018. - 17 (№ 4). С. 101-106.
29. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Юхименко Н. В. Кожные иммунологические пробы для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков (аналитический обзор) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15. – № 2 (87). – С. 26-32.
30. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Юхименко Н.В. Анализ эффективности кожных туберкулиновых проб для диагностики туберкулиновой инфекции у детей и подростков. Вопросы практической педиатрии. 2015; 10 (5): 36–43.
31. Овсянкина Е.С., Ерохин В.В., Губкина М.Ф. и др. Опыт применения Диаскинтеста для дифференциальной диагностики туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний органов дыхания у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 81

32. Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите / О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко, М.Н. Болдырева и др. // Российский аллергологический журнал. 2015. № 1. С. 3–14.
33. Особенности иммунного реагирования при атопии у детей / О.П. Гурина, Е. А. Дементьева, А. Е. Блинов и др. // Педиатрия. 2014. № 4. С. 95–102.
34. Особенности иммунодиагностики локальных форм туберкулеза у детей / Е.А. Бородулина, Т.Е. Ахмерова, Ж.П. Васнева и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. Т. 14, № 4. С. 18–22.
35. Поваляева Л.В., Виктор Н.Н., Бородулин Б.Е. Опыт применения Диаскинтест® в работе пульмонологического отделения. В сборнике: Актуальные проблемы фтизиатрии и пульмонологии: сборник научных трудов. ГБОУ ВПО СамГМУ. Самара, 2014. С. 77-82.
36. Поддубная Л.В., Чикурова Т.Н., Федорова М.В. и др. Чувствительность кожной пробы с аллергеном туберкулезом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 11. – С. 16-20.
37. Поддубная Л.В., Шилова Е.П., Степченко И.М. и др. Иммунологические пробы у детей, их роль в формировании групп риска по туберкулезу // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016; 1: 20–23.
38. Приказ Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. N 109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации" (с изменениями и дополнениями) N 2. Рекомендации по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (раствора для внутрикожного введения)
39. Приказ Министерства Здравоохранения № 951 от 29.12.2014 года «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»
40. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования : обзор литературы / А.В. Мордык, Е.А. Цыганкова, Л.В. Пузырева и др. // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. № 1. С. 126–130.
41. Репкина О.В. Атопические дерматиты у детей // Управление качеством медицинской помощи. 2016. № 1–2. С. 104–113.
42. Савватеева Слогоцкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Богородская Е.М. Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок ESAT6-CFP10, у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в городе Москве. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2013; 1: 37 – 43., В.Г.
43. Серегина В.А., Будрицкий А.М. Современные возможности диагностики туберкулеза легких // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2016. Т.15, № 4. С.7–17
44. Старшинова А. А., Ананьев С. М., Овчинникова Ю. Э., Корнева Н. В., Довгалюк И. Ф. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 46-52.
45. Стасько Е.Ю. Анализ применения кожной пробы с препаратом аллергеном туберкулезным рекомбинантным как скринингового метода обследования на туберкулезную инфекцию у детей старше 7 лет в Пензенской области в 2014-2016 гг. // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т.96, №3. – С. 29-34.
46. Трун, Е.В. Опыт применения пробы с препаратом Диаскинтест® и спиральной компьютерной томографии в диагностике первичного туберкулеза. / Трун Е.В., Мякишева Т.В., Василевская О.В., Алексеенцева Е.И., Новикова И.А. // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2015. - № 2, С. 68-69.
47. Федеральные клинические рекомендации «Латентная туберкулезная инфекция у детей». Утверждены Общероссийской общественной организацией «Российское общество фтизиатров». Москва, 2016 г.
48. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М., 2015
49. Филимонов П.Н. К дискуссии о латентной туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – No 5. – С. 69-73.
50. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / ред. П. К. Яблонского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 240 с.
51. Шевченко, С.Ю. Информативность Диаскинтеста в скрининге мочевого туберкулеза. / Шевченко С.Ю., Алексеева Т.В., Баранчукова А.А. // Сибирский медицинский вестник. - 2017. - № 1. С. 42-44.
52. Шелкова Е.С. Диагностика туберкулеза с использованием кожных иммунологических тестов. Реальность и перспектива // Медицинский алфавит. 2017. № 1. С. 3–7.
53. Шилец, Ю.Г. Диагностическая значимость Диаскинтеста у взрослых с подозрением на туберкулез. / Шилец Ю.Г., Шилец О.Г., Ивасивка А.Р., Козина А.А. // Авиценна. - 2018.- № 18. С. 57-60.
54. Шилова М.В. Проблемы туберкулеза у детей и подростков. Поликлиника. 2014; 1 (3): 73 - 80
55. Шовкун, Л.А. Диагностика активной и латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков с применением Диаскинтеста. / Шовкун Л.А., Франчук И.М., Кампос Е.Д. // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – No 1, С. 124-129.

56. Шовкун, Л.А. Инновационные технологии в иммунологической диагностике туберкулеза у контактных лиц из очагов туберкулезной инфекции. / Шовкун Л.А., Франчук И.М., Е.Д. Кампос, Константинова А.В., Ильина О.В. // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – No 3, С. 116-119.
57. Яровая, Ю. А. Туберкулезная инфекция у детей с отрицательной пробой Диаскинтест. / Яровая Ю. А., Мосина А. В., Васильева Е. Б., Клочкова Л. В., Степанов Г. А. // Здоровье детей: Современная стратегия профилактики и терапии ведущих заболеваний Сборник материалов XII Российского Форума. 2018. С. 61-62.
58. Яровая, Ю.А. Течение туберкулезной инфекции у детей с отрицательными результатами пробы Диаскинтест. / Яровая Ю.А. // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: Материалы V Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием. - 2018. - С. 291-293.
59. Cai R., Chen J., Guan L. et al. Relationship between T-Spot.TB responses and numbers of circulating CD4+ T-cells in HIV infected patients with active tuberculosis. // Biosci. Trends. – 2014. – Vol. 8. – N. 3. – P. 163-168.
60. Chiang S. S., Swanson S. D., Jeffrey R. S. New diagnostics for childhood tuberculosis review // Chiang S. S., Swanson S. D., Jeffrey R. S Infect. Dis. Clin. North Am. – 2015. – Vol. 29, Iss. 3.
61. Salmanzadeh S., Abbasissifar H., Alavi S. M. Comparison study of QuantiFERON test with tuberculin skin testing to diagnose latent tuberculosis infection among nurses working in teaching hospitals of Ahvaz // Iran. Caspian J Intern Med. 2016 Spring; 7(2):82–7.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ**ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
САФИНОЛОВОЙ МАЗИ****Назаров Голиб Абдишуккурович**

Мл.научный сотрудник ИБОХ им. акад. А.С.Садыкова АН РУз,
Институт биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз,
Узбекистан, г.Ташкент
E-mail: ibhema@uzscl.net, info@biochem.uz

Худайбердиев Маруф Арифович

Профессор, Институт биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз,
Узбекистан, г.Ташкент
E-mail: ibhema@uzscl.net, info@biochem.uz

Салихов Шавкат Исмаилович

академик, директор ИБОХ им. акад. А.С.Садыкова АН РУз,
Институт биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз.,
Узбекистан, г.Ташкент

Расулова Дурдона Нуржоновна

Ассистент, Ташкентский Химико-Технологический институт, 100011,
Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: d.nalibayeva@mail.ru

PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF SAFINOL OIL**Golib Nazarov**

a junior researcher of the Institute of Biological Education named after academician A.S. Sadykov of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Institute of Bioorganic Chemistry Acad. A.S. Sadykov Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Uzbekistan Tashkent,

Maruf Khudaiberdiev

Professor, Institute of Bioorganic Chemistry named after Academician A.S. Sadykov of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent

Shavkat Salikhov

Academician, Director of the Institute of Bioorganic Chemistry named after Academician A.S. Sadykov of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan Institute of Bioorganic Chemistry named after Academician A.S. Sadykov of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent

Rasulova Durdona

Assistant, Tashkent Institute of Chemical Technology, Uzbekistan, Tashkent

АННОТАЦИЯ

Лечение тромбозов и эмболии является в настоящее время одной из актуальных проблем медицины. Известно, организм обладает универсальной устойчивостью к внезапному повышению свертываемости крови, и лишь резкое нарушение нейрогуморальной регуляции гемостаза приводит к поражению сосудистой стенки и образованию тромбов.

В настоящей работе приводятся результаты исследований по разработке его лекарственной формы – мази сафиновой и также фармакологические и токсикологические свойства.

ABSTRACT

Treatment of thrombosis and embolism is currently one of the urgent problems of medicine. It is known that the body has universal resistance to a sudden increase in blood clotting, and only a sharp violation of the neuro-humoral regulation of hemostasis leads to vascular wall damage and the formation of blood clots.

This paper presents the results of research on the development of its dosage form - safinol ointment and also pharmacological and toxicological properties.

Ключевые слова: Гепарин, аспирин, салициловая кислота, сафинол.

Keywords: Heparin, aspirin, salicylic acid, safinol.

Лечение тромбозов и эмболии является в настоящее время одной из актуальных проблем медицины. Известно, организм обладает универсальной устойчивостью к внезапному повышению свертываемости крови, и лишь резкое нарушение нейрогуморальной регуляции гемостаза приводит к поражению сосудистой стенки и образованию тромбов.

Из литературных данных известно, что гепарин является природным антикоагулянтом крови и его получают водно-солевой экстракцией из легких крупного рогатого скота или мукозы свиней с последующей сорбцией на анионите и десорбцией раствором натрия хлорида. Получаемый при этом гепарин – сырец подвергают обработке перманганатом калия, что способствует освобождению гепарина от примесей белков, нуклеиновых кислот и др. Однако жесткие условия окисления приводят к деструкции макромолекулы гепарина и как следствие – понижению его биологической активности.

Гепарин как лекарственный препарат представляет собой гетерогенную смесь сульфированных полисахаридных цепей, построенных из повторяющихся единиц D-глюкозамина и либо L-идуроновой, либо D-глюкуроновой кислот. Он обладает антикоагулянтным действием, благодаря, главным образом, модулирующему воздействию на антитромбин. Гепарин эффективен для предупреждения и лечения венозной тромбоэмболии, для раннего лечения пациентов с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда, для лечения пациентов, перенесших операцию на сердце под аппаратом искусственного кровообращения, в течение и после пластической операции коронарных сосудов.

Широко используемые в медицинской практике антикоагулянты, в частности, гепарин оказывают побочные действия. Эта сложная технология, побочные действия, оказываемые ими на организм больного. Гепарин может стать аллергеном, провоцируя головные боли, рвоту, снижение артериального давления. Длительное лечение приводит к алопеции, особенно заметной на висках, в местах инъекции могут появляться болезненные узелки и некрозы.

Расширение ассортимента препаратов для лечения тромбозов и тромбоэмболии является актуальной задачей.

Все это стимулирует поиск новых антикоагулянтов, технология которых была бы проста, сырье доступным, а сами антикоагулянты были бы лишены указанных выше недостатков, то есть не оказывали побочных действий, были доступны всем категориям больных.

Известно, препараты салициловой кислоты нашли широкое применение в клинической практике, в качестве анальгезирующего и жаропонижающего средства. Ингибиторы гемостатической функции тромбоцитов - активные препараты очень эффективны в предотвращении и лечении артериального тромбоза. К таким лекарствам относятся аспирин, тиклопидин, клопидогрел, дипирамидол, абсиксимаб и другие низкомолекулярные GP11b – 111, а антагонисты.

Среди них достаточно широко используются натрия салицилат и кислота ацетилсалициловая (аспирин). Салицилаты, кроме того, вызывают некоторое уменьшение в крови протромбина и используются также в качестве антикоагулянтов. Аспирин – это эффективное антитромботическое средство которое задерживает тромбоксан A₂ (TXA₂). Это сильнодействующий возбудитель тромбоцитарной агрегации и сужения кровеносных сосудов. Путем задержки изофермента (COX1). Аспирин предупреждает сосудистую смерть почти у 15% и не фатальные случаи сердечно-сосудистых заболеваний примерно у 30% больных [1]

Аспирин понижает риск инфаркта миокарда, востанавливающей миокардической ишемии или стабильной, нестабильной стенокардией. Малые дозы аспирина не уменьшают риск материнских и внутриутробных осложнений у беременных женщин с гипертензией, преэклампсии и эклампсии, почечной болезни, задержки внутриутробного развития.

Сдерживающим фактором к назначению препаратов салициловой кислоты в качестве антитромботических средств является развитие побочных действий, таких как гастрит, изжога, тошнота, боли в эпигастрии, рвота.

Получение лекарственных препаратов, обладающих свойствами ацетилсалициловой кислоты, но лишенных отрицательных воздействий на организм – задача, которую нужно решить уже сегодня. Уменьшить ее токсичность, придавая водорастворимость, получая продукты конденсации салициловой кислоты с е-аминоэнантовой кислотой.

Нами разработана технология получения препарата с заданными молекулярными характеристиками для применения в качестве эффективного и безвредного антитромботического препарата в трансфузионной химиотерапии.

На основе вышеизложенного одним из компонентов нами выбрана салициловая кислота. С целью уменьшения ее токсичности (раздражающее действие на желудок) и придать водорастворимость, синтезируя сополимер салициловой кислоты с аминосоединениями. Одним из таких методов синтеза таких сополимеров является реакция поликонденсации.

Установлено взаимосвязь изменения молекулярно-массовых характеристик и физико-химических показателей препарата, конденсации салициловой кислоты с е-аминоэнантовой кислотой при изменении условия процесса и соотношения реагирующих компонентов, что позволило разработать прогрессивную экономически эффективную и экологически безопасную технологию получения препарата – антикоагулянта.

Предыдущими исследованиями авторами было установлено, что сафинол тормозит активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, вызывает деполимеризацию фибрина и активирует нефенментативный фибринолиз.

Актуальность проблемы гемостазиологии в современной теоретической и клинической медицине обусловлена распространенностью тромбоэмболических поражений и их значительным ростом в последние годы во многих странах мира. Решение этой проблемы, а также совершенствование профилактики борьбы с тромбообразованием зависит от целенаправленных систематических исследований специалистов всех профилей.

Сафинол является порошком светло-желтого цвета со слабым специфическим запахом, гигроскопичен, легко растворим в воде, практически не растворим в серном эфире, ацетоне, хлороформе.

Сафинол обладает реологическими и антитромботическими свойствами, благодаря сему улучшается кровообращение в системе макро- и микроциркуляции и стимулирует диурез и не токсичен.

С этой целью нами был синтезирован «Сафинол» – продукт конденсации салициловой кислоты и е-аминоэнантовой кислоты. Как показали клинические испытания лекарственной формы «Сафинола» для внутривенного введения проведенные в трех клиниках МЗ РУз что он обладает выраженным антикоагулирующим действием. На основании проведенных клинических испытаний препарат Сафинол рекомендован к применению в практической медицине [2-7]

Поэтому разработка различных лекарственных форм на основе сафинола позволяет получить препараты для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений при различных заболеваниях, протромбофлебитах конечностей и т.д.

Исходя из вышеизложенного и для упрощения его применения в медицинской практике мы решили создать новую лекарственную форму антикоагулянта крови сафиноловой мази.

Нами изучены сравнительные фармакологические и токсикологические свойства антикоагулянтов крови гепариновой и сафиноловой мази.

Применяемая в настоящее время гепариновая мазь используется наружно при поверхностном тромбофлебите конечностей, флебитах после повторных внутривенных инъекций, тромбозе геморроидальных вен, язвах конечностей.

Постепенно освобождающийся из мази гепарин уменьшает воспалительный процесс и оказывает антитромботическое действие, а бензиловый эфир никотиновой кислоты расширяет поверхностные сосуды, способствуя всасыванию гепарина. Анестезин оказывает обезболивающее действие.

Сафинол обладает выраженным антикоагулирующим действием и может быть рекомендован для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений при инфаркте миокарда, при тромбоэмболии легочных и мозговых сосудов, а также при переливании крови и т.д.

В настоящей работе приводятся результаты исследований по разработке его лекарственной формы – мази сафиноловой и также фармакологические и токсикологические свойства.

Нами разработана технология получения мазевой основы с применением субстанции Сафинола и вспомогательных веществ который проводится в таблице 1.

Таблица 1.

Состав сафиноловой мази на основе субстанции Сафинола

№	Наименование ингредиентов	Вес в гр.
1.	Субстанция Сафинола (ВФС 42-)	0,085
2.	Анестезин (ФС 42-3024-00)	4,0
3.	Бензилникотинат (ФС 42-2160-84)	0,08
4.	Глицерин дистиллированный (ГОСТ 6824-96)	11,7
5.	Вазелин медицинский (ФС 42-2456-97)	5,5
6.	Стеарин косметический (ТУ 10-04-02-83-91)	3,3
7.	Масло кукурузное (ГОСТ 8808-91, раф.)	5,5

8.	Эмульгатор № 1 (ФС 42-3821-99)	8,0
9.	Нипагин (ФС 42-1460-89, НД 42-7043-97)	0,15
10.	Пиназол (ВФС 42-2079-91)	0,05
11.	Вода очищенная (ФС 42-2619-97)	до 100

Вышеприведенный состав сафиноловой мази отличаются от гепариновой мази тем, вместо гепарина нами введена в состав мази субстанция сафинола.

Действующее вещество в гепариновой мази является гепарином, а в сафинолой мази субстанция - сафинол.

Нами изучена сравнительная острая токсичность гепариновой мази по сравнению с сафиноловой мазью.

Опыты проводились на лабораторных мышах. Для этого мы сначала выстригли спинную часть

мышей от шерсти на площади в объеме 1 см², потом на это очищенное место наносили дозу сафиноловой мази в количестве 0,5, 0,75 и 1,0 г.

Обследование проводилось в лаборатории, в течение 2 дней и 14 дней в условиях вивария данные приводятся в таблице 2.

Наблюдения за состоянием животных проводили в условиях лаборатории в течение 2 дней и в условиях вивария 14 дней. За период наблюдения в состоянии животных отрицательных реакции не выявлено

Таблица 2.

Результаты острой токсичности гепариновой и сафинолой мази в опытах на мышах

Вес в граммах	Кол-во гепарина в граммах	Вес в граммах	Кол-во сафинола в граммах
19,0	Введена гепариновая мазь в кол-ве 0,5 г.	18,0	Введена сафиноловая мазь в кол-ве 0,5 г.
20,0		20,0	
18,5		22,0	
22,0		21,0	
21,0		18,0	
19,0		19,0	
18,0	Введена гепариновая мазь в кол-ве 0,75 г.	19,0	Введена сафиноловая мазь в кол-ве 0,75 г.
20,0		21,0	
21,0		20,0	
19,0		18,0	
19,5		19,0	
22,0		22,0	
18,5	Введена гепариновая мазь в кол-ве 1,0 г.	18,5	Введена сафиноловая мазь в кол-ве 1,0 г.
19,0		21,0	
22,0		19,0	
20,0		20,0	
21,0		18,0	
19,0		22,0	

Также было изучено действие мази на срезанной спинной ране у 18 крыс, массой 165-190 г обоего пола. Надрез, сделанный хирургическим скальпелем, на спинной поверхности крыс длиной 1,5 см и глубиной 1-2 мм, затем крыс разделяли на 3 группы по 6 шт. В первой группе исследовалось влияние вазелиновой основы. Во второй группе – влияние гепариновой мази, в третьей – сафиноловой мази.

Испытуемые мази наносились в объеме 0,75 г один раз в сутки на протяжении трех дней. Контрольная группа в эквивалентном количестве получали вазелин. В ходе опытов выявлено, что у животных контрольной группы заживление раны происходит на 5-6 –й день. У крыс, получавших гепариновую и сафиноловую мазь исчезновение воспалительных изменений наблюдалось на 3-4-й день. Можно сделать вывод о том, что заживление в опытных группах по сравнению с контрольной происходит на 1-2 дня раньше. Этот эксперимент следует провести на большой группе животных и на другой модели поверхностного воспонения.

С этой целью подопытным крысам в прямую кишку на глубину 2-3 см вводили 25% раствор формалина и тем самым создавали поверхностный проктосигматид. Затем крыс разделяли на три группы. Опытным животным через 3 часа после введения формалина и в дальнейшем дважды в день на протяжении 7 дней вводили опытные образцы гепариновой и сафиноловой мази по 0,5 г. Контрольным животным давали вазелиновую основу.

Опыты показали, что у крыс, получавших исследуемые мази, наблюдалось выделение из ануса каловых масс. Уменьшилась болезненность, улучшилось общее состояние животных: их внешний вид, уменьшилось агрессивность, появился аппетит, подвижность. В контрольной группе на протяжении 3-5 дней сохранялись болезненные симптомы, наблюдалось сужение ануса, отечность гиперемия, нарушение образование каловых масс и повышение температуры на 2-2,5°C. В дальнейшем к вышеприведенным симптомам добавилась диарея, у некоторых животных –

выделения гноя, это продолжалось в течении 7-8 дней. Из шести крыс одна погибла от интоксикации.

Из приведенных фармакологических и токсикологических исследованиях можно сделать вывод:

1. Сравнительные фармакологические и токсикологические исследования гепариновой и сафиноловой мазей, проведенные на базе кафедры фармакологии и клинической фармакологии ТашФарМИ при МЗ РУз на лабораторных мышах и крысах обоего пола,

показали, что изучаемая сафиноловая мазь оказалась малотоксичной, к тому же она обладает выраженным антикоагулянтным действием и по эффективности не уступает известной гепариновой мази

2. Сафиноловая мазь усиливает регенерацию при резанных ранах и способствует более быстрому заживлению образовавшейся деструкции-поверхностной раны.

Список литературы:

1. Феденук П.В., Фрумин Л.Е., Васюков С.Е., Животова Г.П. Влияние условий окисления гепарина на его молекулярную массу Тез. Докл. I У- Всесоюзной научно-технической конф. «Актуальные проблемы улучшения качества кровезаменителей, консервантов крови, и органотерепевтических препаратов». М. 24-25.09.1991, ВНИИТКГП, [с. 203]
2. Фармакологический комитет при МЗ РУз разрешил проведение клинических испытаний препарата Сафинол в качестве антикоагулянта средства в 3-х клиниках МЗ РУз. Протокол №1 от 30.06.2004 г.
3. Худайбердиев М.А., Калинская Л.Л., Салихов Ш.И. Полиметиленаминосалицилат в качестве антикоагулянта крови и способ его получения. Патент РУз №1 АР 02825 от 22.08.2005 г.
4. Худайбердиев М.А., Калинская Л.Л., Салихов Ш.И. Антикоагулянтный раствор. Патент РУз № 1 АР 02825 от 22.08.2005 г.
5. Худайбердиев М.А., Мамасолиева Ш.А. Результаты клинических испытаний антикоагулянта крови Сафинола. Тез. докл научной конф. Молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвящ. памяти акад. АН РУз Юнусова С.Ю. Ташкент, ИХПС АН РУз, 17.03.2011 г., [с. 30]
6. Худайбердиев М.А., Камиллов Х.М., Алиев Х.У. Мазь Сафиноловая (UNGUENTUM SAFINOLIUM), Тез. докл. Международной научной конф. «Актуальные проблемы развития биоорганической химии». Ташкент, ИБОХ АН РУз, 20-21.09.2010 г., [с. 118]
7. Худайбердиев М.А., Мамасолиева Ш.А., Сафиноловая мазь. «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвящ. памяти акад. АН РУз Юнусова С.Ю. Ташкент, ИХПС АН РУз, 17.03.2011 г. [с. 29]

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Научный журнал

UNIVERSUM:
МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

№ 4(59)
Июнь 2019

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС 77 – 66241 от 01.07.2016
Свидетельство о регистрации СМИ: ЭЛ № ФС 77 – 54437 от 17.06.2013

Подписано в печать 11.06.19. Формат бумаги 60x84/16.
Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 2. Тираж 550 экз.

Издательство «МЦНО»
125009, Москва, Георгиевский пер. 1, стр.1, оф. 5
E-mail: mail@7universum.com
www.7universum.com

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